

# Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**Krank durch Sport: Anorexia athletica**  
B. Friedmann-Bette

**Hormone und Doping: Missbrauchspotenzial und  
analytische Möglichkeiten?**  
M. Thevis

**Hormontherapie im Klimakterium**  
C. Lattrich, O. Ortmann

**Depressive Störungen und Diabetes**  
B. Maier

## RUBRIKEN

**Ein Hormon stellt sich vor:  
Der Calcium-sensing Rezeptor**  
E. Kallay

**News-Screen**  
M. Krebs

**Kongressberichte**  
**Pharma-News**



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 082037833 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

## Typ-2-Diabetes

Das bewährte  
Mischinsulin  
als Fertigpen.

IN DER  
GRÜNEN  
BOX



Der leichte Einstieg in die  
Insulintherapie mit dem Fertigpen!

- Duale Kontrolle des Blutzuckers (NBZ und ppBZ)<sup>1</sup>
- Bessere HbA<sub>1c</sub>-Senkung als Basalinsulin<sup>1,2</sup>
- Leichte Handhabung für Ihre Patienten<sup>3</sup>

**Humalog<sup>mix</sup>25<sup>™</sup>**  
**KwikPen<sup>™</sup>**

25% insulin lispro (rDNA origin) injection  
75% insulin lispro protamine suspension

Fachkurzinformation siehe Seite 42

# Inhalt

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Editorial</b>                                                               | <b>5</b>  |
| A. Luger                                                                       |           |
| <b>ALLGEMEINES</b>                                                             |           |
| <b>Krank durch Sport: Anorexia athletica</b>                                   | <b>7</b>  |
| B. Friedmann-Bette                                                             |           |
| <b>Hormone und Doping: Missbrauchspotenzial und analytische Möglichkeiten?</b> | <b>12</b> |
| M. Thevis                                                                      |           |
| <b>GYNÄKOLOGIE</b>                                                             |           |
| <b>Hormontherapie im Klimakterium</b>                                          | <b>16</b> |
| C. Lattrich, O. Ortmann                                                        |           |
| <b>DIABETES</b>                                                                |           |
| <b>Depressive Störungen und Diabetes</b>                                       | <b>20</b> |
| B. Maier                                                                       |           |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                                |           |
| <b>Ein Hormon stellt sich vor</b>                                              |           |
| <b>Der Calcium-sensing Rezeptor</b>                                            | <b>28</b> |
| E. Kallay                                                                      |           |
| <b>News-Screen</b>                                                             | <b>32</b> |
| M. Krebs                                                                       |           |
| <b>Klinische Studien/Klinische Praxis</b>                                      |           |
| <b>Liraglutid (Victoza®): GLP-1-Agonisten neu bewertet</b>                     | <b>34</b> |
| H. Leitner                                                                     |           |
| <b>Kongressberichte</b>                                                        |           |
| <b>ÖGIM-Jahrestagung 2012 in Graz: Hypertonie: Was ist neu?</b>                | <b>37</b> |
| <b>Stellenwert der frühzeitigen Insulintherapie</b>                            | <b>40</b> |
| <b>Pharma-News</b>                                                             | <b>41</b> |
| <b>Impressum</b>                                                               | <b>15</b> |

Drücken Sie erhöhte HbA<sub>1c</sub>-erte!<sup>1</sup>



 **elmetia®**  
*Sitagliptin plus Metformin*

Ausgewählte Sicherheitshinweise VELMETIA®: VELMETIA® sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollten VELMETIA® sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abgesetzt werden. Die Serum-Kreatinin-Konzentrationen sollten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mindestens einmal jährlich und bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegel an oder über der Obergrenze des Normalwertes sowie bei älteren Patienten mindestens zweimal bis viermal jährlich bestimmt werden. Bei Patienten, die VELMETIA® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes oder des Insulins notwendig sein. Bei Patienten, die sich einer Operation oder einer radiologischen Untersuchung mit intravasculärer Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln unterziehen, sowie bei Patienten mit zwischenzeitlichen schwerwiegenden Krankheiten oder Infektionen sollte die Behandlung mit VELMETIA® vorübergehend unterbrochen werden. VELMETIA® wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen. VELMETIA® sollte während der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden. In den klinischen Studien mit Sitagliptin zusätzlich zu Metformin alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen (z.B. Dreifachkombination) wurden die folgenden arzneimittelbedingten Nebenwirkungen in doppelblinden Studien häufiger (> 0,2 % und Unterschied > 1 Patient) als unter Placebo berichtet: erniedrigte Blutzuckerwerte, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation, Oberbauchschmerzen, Erbrechen, trockener Mund, Hypoglykämie und periphere Ödeme. Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation. Indikationen und Erstattung siehe Fachkurzinformation · Kwizda Pharma: 1160 Wien, Effingergasse 21 · ® Registered Trademark 1: Seck T, Nauck M, et al. Int J Clin Pract. 2010, 64, 5, 562–576

# Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In der nunmehr vorliegenden Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* finden Sie zwei Beiträge zum Thema Sport. Wie bei Medikamenten ist auch bei Sport die richtige Dosierung von ausschlaggebender Bedeutung. Ebenso wie fehlende körperliche Betätigung ist auch ein Übermaß mit zahlreichen möglichen negativen Auswirkungen auf die Gesundheit verbunden. Frau **Prof. Dr. Birgit Friedmann-Bette** behandelt in ihrem Beitrag die für eine ganze Reihe von Sportarten relevanten Begriffe der Anorexia athletica und der „Female Athlete Triad“.

Leider nicht nur im Spitzensport ist Doping ein hoch aktuelles Thema. Sportlerinnen und Sportler suchen unermüdlich nach neuen Substanzen, um bei Kontrollen nicht überführt zu werden. Herr **Prof. Dr. Mario Thevis** beleuchtet neueste Entwicklungen, sowohl was den Missbrauch von Hormonen und Peptiden zur Leistungssteigerung als auch deren Nachweismöglichkeiten betrifft.

Herr **Dr. Klaus Lattrich** und Herr **Prof. Dr. Olaf Ortmann** liefern in ihrem Beitrag zur Hormontherapie im Klimakterium eine sehr ausgewogene Darstellung der auf der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie basierenden Empfehlungen. Dabei werden Nutzen und Risiken einer Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause sowie vielfach propagierte pflanzliche Alternativen kritisch diskutiert.

Herr **Dipl.-Psych. Berthold Maier** behandelt in seinem Artikel die häufige Assoziation von Diabetes mit depressiven Störungen, die oft unerkannt und damit auch unbehandelt bleiben. Dies führt nicht nur zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen, sondern auch zu erhöhter Morbidität und Suizidalität.

Für den News-Screen hat Herr **Prof. Dr. Michael Krebs** zwei Beiträge aus dem *Journal of Clinical Investigation* ausgewählt, die sich mit der Rolle von Kisspeptin bei Hyperprolaktinämie-induzierter Regelanomalie bzw. mit dem Zusammenhang von Adiponektin, Serum-Eisenkonzentration und Insulinsensitivität beschäftigen.

Schließlich stellt Frau **Prof. Dr. Enikő Kallay** den Calcium-sensing Rezeptor vor, der an der Steuerung einer Vielzahl von zellulären Prozessen, wie Proliferation und Differenzierung, beteiligt ist und auch mit zahlreichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wird.

Wie immer hoffe ich, dass sich auch in dieser Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* für Sie interessante Beiträge finden und nehme gerne Anregungen für weitere Themen an.

Mit den besten Grüßen

Ihr



Prof. Dr. Anton Luger, Herausgeber



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

## Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz  
A. Luger, Wien

## Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz  
A. Giuliani, Sterzing  
G. Häusler, Wien  
A. Jungwirth, Salzburg

E. Knosp, Wien  
M. Krebs, Wien  
P. Mikosch, Wien  
P. Pietschmann, Wien

S. Schwarz, Innsbruck  
G. Wolf, Graz

# Sandostatin® Sandostatin® LAR®



## STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE

# Krank durch Sport: Anorexia athletica

B. Friedmann-Bette

**Kurzfassung:** Sportler aus Sportarten, in denen ein geringes Körpergewicht vorteilhaft für die Leistungsfähigkeit ist, gehen oft durch Reduktion der Kalorienzufuhr bei gleichzeitig hohem Energieverbrauch ein erhebliches Energiedefizit ein. Dabei kommt es häufig zu Essstörungen, für die in besonders gefährdeten Sportarten eine Prävalenz von bis zu 80 % berichtet wird und die sich zur Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa entwickeln können. Als Folge des Energiedefizits können Konzentrationsänderungen von Stoffwechselhormonen, Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und des Knochenstoffwechsels mit Abnahme der Knochendichte bis hin zur Osteoporose und einem erhöhten Risiko für Stressfrakturen beobachtet werden. Der Symptomkomplex aus Essstörung, sekundärer Amenorrhö und verminderter Knochendichte wird auch als „Female Athlete Triad“ bezeichnet, wobei in den vergangenen Jahren als viertes Symptom eine endotheliale Dysfunktion beschrieben wurde.

Die effektivste Therapie ist das Herstellen eines dauerhaften Energiegleichgewichts, wofür eine tägliche Energieverfügbarkeit von mindestens 30 kcal/kg Magergewicht erforderlich ist. Eine hierdurch bedingte Gewichtszunahme kann den Sportlern nicht immer vermittelt werden, weshalb durch eine sorgfältig zusammengestellte Ernährung zumindest auf eine ausreichende Zufuhr von Kalzium, Vitamin D und Eiweiß geachtet werden muss. Oftmals ist die zusätzliche Verabreichung von Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten angezeigt sowie eine Östrogensubstitu-

tion. Allerdings ist ein orales Kontrazeptivum als einzige Therapie – anders als früher angenommen – nicht ausreichend zur Behandlung oder Vermeidung einer Knochendichteminderung.

Zur Prävention der Anorexia athletica sind die Aufklärung der Sportler, Trainer und Betreuer und ein Screening im Rahmen von Sporttauglichkeitsuntersuchungen, vor allem aber auch strukturelle Maßnahmen durch die Sportfachverbände erforderlich (wie zum Beispiel im Skispringen mit Reduktion der Skilänge bei Unterschreiten eines kritischen Körpergewichts).

**Schlüsselwörter:** Essstörung, Energiedefizit, LH-Pulsatilität, sekundäre Amenorrhö, Knochenstoffwechsel, Osteoporose

**Abstract: Anorexia Athletica – A Sports-Associated Medical Condition.** Many athletes competing in sports that emphasize leanness or low body weight permanently reduce their energy intake while their energy expenditure remains high. Disordered eating seems to be quite common in these athletes with a prevalence of as much as 80 % in some aesthetic sports and cases of anorexia and bulimia nervosa have been reported. Low energy availability induces changes in the levels of metabolic hormones and disturbances of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis that become evident in secondary amenorrhea. There is growing evidence that it is also the energy deficit that causes low

bone mineral density with an increased risk for stress fractures. The combination of low energy availability, menstrual disturbances, and low bone mineral density is referred to as the “female athlete triad”. Recently, a potential fourth component, endothelial dysfunction, has been reported.

The most effective treatment of anorexia athletica is an increase in energy availability to more than 30 kcal/kg<sup>-1</sup> lean body mass per day. As a considerable increase in body weight is often difficult to realize in mild forms of anorexia athletica, at least close monitoring of the diet is required to watch for adequate amounts of calcium, vitamin D, and protein. Supplements for calcium and vitamin D might be necessary as well as estrogen replacement. However, the results of recent studies indicate that the common practice to simply place amenorrheic athletes on oral contraceptives does not provide sufficient protection against bone loss.

For prevention of anorexia athletica and its harms, educational programs for athletes, coaches, and other athletic staff are recommended as well as watching out for symptoms during preparticipation screening and the introduction of specific regulations (as for example in ski jumping where the ski length is reduced when a critically low body weight is reached).

**J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (4): 7–10.**

**Key words:** eating disorders, low energy availability, LH pulsatility, secondary amenorrhea, bone density, osteoporosis

## ■ Einleitung

Die Anorexia athletica wird vor allem bei Sportarten beobachtet, in denen ein schlanker Körper bzw. ein niedriges Körpergewicht von Vorteil ist und sich positiv auf die Leistungsfähigkeit auswirken kann, z. B. in ästhetisch-kompositorischen Sportarten (Kunstturnen, rhythmische Sportgymnastik, Eiskunstlaufen etc.), beim Skispringen, in Ausdauersportarten (Langstreckenlauf, Skilanglauf, Radsport etc.) oder in Sportarten, die in Gewichtsklassen ausgeübt werden (Kampfsport, Leichtgewichtsrudern). In dem Bestreben, ein niedriges Körpergewicht zu erreichen oder zu halten, reduzieren betroffene Sportler die Nahrungszufuhr, ähnlich wie bei einer Anorexia nervosa, teilweise extrem und können weitere Essstörungen entwickeln. Im Unterschied zur Anorexia nervosa sind die Sportler in der Lage, das Hungern selbst und ohne fremde

Hilfe zu beenden und ihr Körpergewicht wieder zu normalisieren. Allerdings kann sich die Anorexia athletica auch zu einer Anorexia nervosa ausweiten und es gibt Berichte von Todesfällen bekannter anorektischer Spitzensportler, wie z. B. der amerikanischen Weltklasseturnerin Christy Henrich 1994 oder des deutschen Olympiasiegers im Ruderachter Bahne Rabe 2001.

Im Rahmen der Anorexia athletica werden hormonelle Regulationsstörungen beobachtet, die sich bei Athletinnen in Zyklusstörungen bis hin zu einer sekundären Amenorrhö äußern. Weiterhin kann es zu einer Verminderung der Knochendichte mit einem erhöhten Risiko für Stressfrakturen kommen. Die Symptomkonstellation aus Anorexie (Essstörung), sekundärer Amenorrhö und Osteoporose wird auch als „Female Athlete Triad“ bezeichnet. 1992 befasste sich ein Expertengremium des American College of Sports Medicine (ACSM) erstmals mit diesem Symptomkomplex, der mit zunehmender Teilnahme von Frauen am Wettkampfsport seit Beginn der 1970er-Jahre in den Fokus der Sportmediziner gerückt war [1]. Seither wurden zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt, unvergleichlich viel mehr als zur Anorexia athletica bei Männern, und der „Position Stand“ des ACSM wurde zuletzt 2007 aktu-

Eingelangt am 25. Mai 2012; angenommen am 11. Juli 2012; Pre-Publishing Online am 29. August 2012

Aus der Inneren Medizin VII: Sportmedizin, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette, Innere Medizin VII: Sportmedizin, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 710; E-Mail: Birgit.FriedmannBette@med.uni-heidelberg.de

alisiert [2]. Seit einiger Zeit wird ein viertes mögliches Symptom im Rahmen der „Female Athlete Triad“ diskutiert: die endotheliale Dysfunktion.

## ■ Essstörungen

Die Bedeutung der Ernährung für die Erbringung sportlicher Höchstleistungen ist allgemein bekannt, weshalb Sportler sich oft bewusster ernähren als Nichtsportler. So zeigte sich auch in einer an den deutschen Eliteschulen des Sports durchgeführten Untersuchung bei Sportlern gegenüber Nichtsportlern generell kein größeres Risiko für die Entwicklung einer schweren Essstörung – im Gegenteil: Sport wurde als präventiver Faktor identifiziert [3]. Mit Beginn einer Reduktionsdiät steigt die Gefahr für die Entwicklung von Essstörungen jedoch erheblich. Diese Gefahr wird durch eine vom Umfeld (Trainer, Eltern, Sportfunktionäre, Presse) bestärkte Unzufriedenheit mit dem Körpergewicht gravierend erhöht. Im weiteren Verlauf wird dann häufig neben Hungern und Fasten ein bulimisches Verhalten oder auch der Gebrauch von Appetitzüglern und Laxantien beobachtet sowie eine Aktivitäts- bzw. Trainingssteigerung mit dem Ziel eines zusätzlichen Kalorienverbrauchs [2, 4, 5].

Gehen die Sportler dauerhaft ein deutliches Energiedefizit ein (Kalorienzufuhr minus Kalorienverbrauch bei Grundumsatz, Tagesaktivitäten und Training), kann es zu Störungen der hormonellen Regulation mit Ausbildung einer sekundären Amenorrhö und zur Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose kommen [4].

## ■ Hormonelle Regulationsstörung

Infolge eines persistierenden Energiedefizits können komplexe hormonelle Veränderungen auftreten mit erniedrigten Blutkonzentrationen der Stoffwechselhormone Trijodthyronin ( $T_3$ ), Insulin, Leptin, Ghrelin, „Insulin-like Growth Factor-1“ (IGF-1) und erhöhten Konzentrationen von Kortisol und Wachstumshormon („growth hormone“ [GH]). Gleichzeitig ist die pulsatile Ausschüttung des Luteinisierungshormons (LH) gestört mit einer Abnahme der Fläche unter der Kurve der LH-Sekretionsimpulse über 24 Stunden und einer Abnahme der Konzentrationen des follikelstimulierenden Hormons (FSH), von Östradiol und Progesteron [6, 7] (Tab. 1).

Mittlerweile kann als gesichert angesehen werden, dass das Energiedefizit bzw. eine reduzierte Energieverfügbarkeit und

nicht durch Training induzierter Stress für die Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse verantwortlich ist [8, 9]. Die durch das Energiedefizit ausgelösten Mechanismen, die die Störung der pulsilen Sekretion des Gonadotropin-Releasing Hormons (GnRH) vermitteln, sind noch weitgehend ungeklärt [6]. In Abhängigkeit von der Ausprägung des Energiedefizits und einer interindividuellen Variabilität kann es zu Lutealphasendefekten, anovulatorischen Zyklen und Oligomenorrhö als Übergangsstadien zwischen Eumenorrhö und Amenorrhö kommen [10].

Zu den hormonellen Veränderungen bei Männern mit Anorexia athletica gibt es kaum wissenschaftliche Untersuchungen. Es finden sich aber Hinweise auf eine bei Ausdauersportlern mit hohem Trainingsumfang gestörte LH-Pulsatilität [11] sowie bei hohem Trainingsumfang erniedrigte Testosteronspiegel [12], ohne dass in den genannten Studien eine Aussage über die Energieverfügbarkeit gemacht wurde.

## ■ Osteoporose

Bei prämenopausalen Frauen, Kindern und Jugendlichen sollte nach einer Empfehlung der International Society for Clinical Densitometry (ISCD), abweichend von den WHO-Kriterien zur Diagnostizierung einer Osteoporose, die Knochendichte bezogen auf die durchschnittliche Knochendichte von Populationen gleichen Alters und Geschlechts (als Z-Scores) ausgedrückt werden. Eine erniedrigte Knochendichte wird nach diesen Empfehlungen bei Z-Scores  $< -2,0$  gesehen und bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen Verlust an Knochenmasse (z. B. chronische Unterernährung, Essstörungen, Hypogonadismus, frühere Stressfrakturen etc.) eine Osteoporose diagnostiziert [13]. Da Sportler in nicht vom Körpergewicht entlasteten Sportarten (wie z. B. Radfahren oder Schwimmen) üblicherweise eine 5–15 % höhere Knochendichte als Nichtsportler haben, empfiehlt das ACSM bei einem Z-Score von  $-1$  bis  $-2$  die Diagnose einer verminderten Knochendichte, vor allem bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren, und ab einem Z-Score  $< -2$  generell die Diagnose einer Osteoporose [2].

Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein chronisches Energie-defizit die Ursache für eine verminderte Knochendichte im Rahmen der Anorexia athletica ist. So wurden beispielsweise mit zunehmendem Energiedefizit fallende [14, 15] und bei Sportlerinnen mit sekundärer Amenorrhö erniedrigte Marker des Knochenaufbaus wie z. B. Osteocalcin, „Procollagen

**Tabelle 1:** Typische Hormonveränderungen bei Energiedefizit im Rahmen einer Anorexia athletica bzw. „Female Athlete Triad“

| Metabolische Hormone |   | Reproduktionshormone      |   |
|----------------------|---|---------------------------|---|
| Insulin              | ↓ | LH-Pulsatilität           | ↓ |
| Kortisol             | ↑ | Mittlere LH-Konzentration | ↓ |
| GH                   | ↑ | FSH                       | ↓ |
| IGF-1                | ↓ | Östradiol                 | ↓ |
| Leptin               | ↓ | Progesteron               | ↓ |
| Ghrelin              | ↑ |                           |   |

GH: Growth Hormone (Wachstumshormon); IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1; LH: Luteinisierungshormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon

Type-1 Carboxyl-terminal Propeptide“ (PICP) oder „Procollagen Type-1 Nitrogen-terminal Propeptide“ (PINP) beobachtet, während die Ergebnisse für Knochenresorptionsmarker uneinheitlich und z. T. widersprüchlich sind [16].

Generell muss bedacht werden, dass im Training nicht belastete Knochenabschnitte eine deutlich verminderte Knochendichte aufweisen können, während die Z-Scores der mechanisch belasteten Abschnitte (noch) im Normbereich liegen [16, 17]. Bei Männern wurde bei einigen wenigen Untersuchungen von Läufern und Radfahrern ein zum Teil mit steigendem Umfang des Ausdauertrainings zunehmender Knochenumsatz bzw. eine fallende Knochendichte beobachtet, ohne dass ein klarer Zusammenhang mit erniedrigten Testosteronspiegeln aufgezeigt werden konnte oder eine generelle Therapieempfehlung abgeleitet wurde [15, 18].

## ■ Endotheliale Dysfunktion

In einigen Untersuchungen wurde eine reduzierte flussvermittelte Dilatation der Brachialarterie bei amenorrhöischen Sportlerinnen als Hinweis auf eine endotheliale Dysfunktion beschrieben, mit einer Verminderung der flussvermittelten Dilatation auf Werte um ca. 1 % gegenüber im Mittel 5,5–7,5 % bei eumenorrhöischen Sportlerinnen und Kontrollpersonen [19–21]. Bisher ist die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse noch unklar.

## ■ Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz der Anorexia athletica sind in der wissenschaftlichen Literatur sehr unterschiedlich aufgrund stark variierender Kriterien für die Definition von Essstörungen (bzw. Energiedefizit), Amenorrhö (bzw. Zyklusstörungen) und verminderter Knochendichte (bzw. Osteoporose oder Stressfrakturen).

## Esstörungen

In 3 kontrollierten Studien mit mehreren hundert Probanden wurde übereinstimmend über eine höhere Prävalenz von Essstörungen in gefährdeten Sportarten berichtet mit bis zu 42 % in ästhetisch-kompositorischen Sportarten gegenüber 4,6–17,5 % bei Kontrollpersonen [3, 22, 23]. In kleineren Studien wurden sogar Werte bis zu 80 % bei Tänzerinnen gefunden [2, 20]. Generell ist die Prävalenz der Essstörungen bei Sportlerinnen höher als bei Sportlern [3, 23]. Im Skispringen, einer Sportart, in denen auch einige Fälle von Anorexia nervosa auftraten, wurde bei 23 % der Teilnehmer an den Olympischen Winterspielen 2002 in Salt Lake City ein BMI  $\leq 18,5$  kg/m<sup>2</sup> (7 % < 18 kg/m<sup>2</sup>, 2 % < 17,5 kg/m<sup>2</sup>) festgestellt [24, 25].

## Amenorrhö

Die höhere Prävalenz der Amenorrhö bei Ausdauerathletinnen und Sportlerinnen in ästhetisch-kompositorischen Sportarten mit Werten bis zu 70 % gegenüber 2–5 % in der Normalbevölkerung und ein höheres Menarchenalter in diesen Sportarten sind gut belegt [2, 26]. Die Zahl für andere Zyklusstörungen dürfte noch größer sein. So wurde in einer Studie mit eumenorrhöischen Läuferinnen über eine Inzidenz von 79 % für Anovulation oder Lutealphasendefekt im Verlauf von 3 Menstruationszyklen berichtet [27].

## Verminderte Knochendichte/Osteoporose

Eine bei amenorrhöischen Sportlerinnen im Vergleich zu eumenorrhöischen Sportlerinnen verminderte Knochendichte ist ein seit > 25 Jahren in mehreren wissenschaftlichen Untersuchungen gut belegter Befund [2]. In einem viel zitierten Reviewartikel wurde bei amenorrhöischen Sportlerinnen die Prävalenz für eine verminderte Knochendichte (T-Score  $-1$  bis  $-2,5$ ) mit 22–50 % und für eine Osteoporose (T-Score  $\leq 2,5$ ) mit 0–13 % beziffert gegenüber 12 % bzw. 2,3 % in der Normalbevölkerung und 39–56 % bzw. 6–21 % bei Patientinnen mit Anorexia nervosa [28]. Offenbar gibt es bisher kaum Studien, in denen die vom ACSM empfohlenen Z-Score-Kriterien [2] zur Diagnose einer verminderten Knochendichte bzw. Osteoporose angewendet wurden. In einer Untersuchung mit Tänzerinnen wiesen 23 % der Sportlerinnen in einer oder mehreren Lokalisationen einen Z-Score von  $< -1$  (verminderte Knochendichte) auf, eine Osteoporose (Z-Score  $< -2$ ) wurde nicht diagnostiziert [20].

## „Female Athlete Triad“

In Studien mit Sportlerinnen aus verschiedenen Sportarten wurde eine relativ geringe Prävalenz von lediglich 1–4 % für das Vollbild der „Female Athlete Triad“ beschrieben [2, 25, 26]. In der bereits erwähnten Untersuchung der Tänzerinnen allerdings wiesen 3 von 22 Sportlerinnen (14 %) gleichzeitig Essstörungen, eine sekundäre Amenorrhö und eine verminderte Knochendichte auf [20].

## Endotheliale Dysfunktion

Über die Prävalenz der endothelialen Dysfunktion gibt es bisher fast keine Daten. Bei 14 von 22 Tänzerinnen (64 %) wurde eine flussvermittelte Dilatation der Brachialarterie von  $< 5$  % festgestellt [20].

## ■ Therapie

Das vorrangige Ziel ist die Beendigung des Energiedefizits mit Erhöhung der Energieverfügbarkeit (Energiezufuhr minus Verbrauch) auf mindestens 30 kcal/kg Magergewicht pro Tag [2]. Einhergehend mit der Zunahme der Energieverfügbarkeit normalisiert sich der Menstruationszyklus und die Knochendichte kann um bis zu 20 % pro Jahr zunehmen, in manchen Fällen aber nicht mehr normalisiert werden [16]. Ein Energiegleichgewicht kann meist nur unter Einsatz eines multidisziplinären Betreuerteams mit adäquater medizinischer sowie psychologischer bzw. psychosomatischer Behandlung und regelmäßiger Ernährungsberatung verwirklicht werden [2, 29]. Da eine deutliche Gewichtszunahme mit der Fortführung der sportlichen Karriere oft nicht vereinbar ist, sollte – in weniger schweren Fällen – zumindest die Ernährung optimiert und auf ausreichende Zufuhr von Kalzium (1000–1500 mg/Tag), Vitamin D (400–800 IU/Tag) und Eiweiß (je nach Trainingsbelastung täglich 1,2–1,6 g/kg Körpergewicht) geachtet werden. Dazu kann die Gabe von Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten erforderlich werden [2, 16]. Die in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose zur Anwendung kommenden Bisphosphonate sind wegen möglicher Nebenwirkungen im Falle einer Schwangerschaft bei jungen Sportlerinnen keine Option [16]. Da die verminderte Knochendichte im Rahmen einer Anorexia athletica in erster Linie durch ein chronisches Energiedefizit und nicht allein durch den Östrogenmangel infolge der sekun-

dären Amenorrhö verursacht ist, haben die häufig zur Therapie der „Female Athlete Triad“ eingesetzten oralen Kontrazeptiva nicht die lange Zeit vermuteten positiven Effekte auf den Knochenstoffwechsel und eine Erhöhung der Knochendichte blieb in mehreren Studien aus [16, 29, 30]. Dennoch wird der Einsatz der oralen Kontrazeptiva weiterhin empfohlen [29], nicht zuletzt zur Behandlung der endothelialen Dysfunktion, bei der auch hoch dosierte Folsäuregaben eine Rolle spielen können [21].

## ■ Prävention

Die wichtigste Maßnahme zur Prävention der Anorexia athletica ist die Reduktion des auf die Sportler ausgeübten Drucks, ein möglichst geringes Körpergewicht zu erreichen bzw. zu halten. Hierfür ist eine Aufklärung aller beteiligten Akteure (Trainer, Eltern, Sportfunktionäre, Sportmediziner) erforderlich, zu der Veröffentlichungen wie die offizielle Stellungnahme des ACSM (seit 1992 2× aktualisiert) [2]), der National Athletic Trainers' Association (NATA) [31] oder des Bundesinstituts für Sportwissenschaft (BISp) [32] beitragen. Im Leistungssport sind aber auch Trainer, Betreuer und Mediziner häufig einem hohen Druck ausgesetzt, weshalb strukturelle Maßnahmen der Fachverbände am ehesten Erfolg versprechen.

Als das Problem der Anorexia athletica im Skispringen immer bedeutender wurde, beschloss der internationale Skiverband (Fédération Internationale de Ski [FIS]) 2004 im Rahmen eines Kongresses, dass die Skilänge, die sich maßgeblich auf die erzielte Weite auswirkt und normalerweise maximal 146 % der Körpergröße eines Sportlers betragen darf, bei einem BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> pro 0,5 kg/m<sup>2</sup> um jeweils 2 % reduziert werden muss. Da die Springer in Sprunganzug und mit Schuhen gewogen werden, liegt die Grenze bei einem tatsächlichen BMI von 18,5 kg/m<sup>2</sup> und die eingeführte Bestimmung wird vielfach als nicht ausreichend und lediglich als ein Schritt in die richtige Richtung angesehen [25]. Immerhin konnte durch diese Maßnahme der Anteil der Weltklasseskispringer mit einem BMI von ≤ 18,5 kg/m<sup>2</sup> von 22,8 % bei den Olympischen Winterspielen in Salt Lake City 2002 auf 8,7 % im Winter 2004/2005 reduziert werden [24].

## ■ Relevanz für die Praxis

Die Anorexia athletica wird in Sportarten, in denen ein geringes Körpergewicht leistungsfördernd ist, häufig sowohl bei Leistungssportlern als auch bei ambitionierten Freizeitsportlern beobachtet. Hierbei können bedeutende Gesundheitsbeeinträchtigungen auftreten, wie Essstörungen bis hin zur Anorexia oder Bulimia nervosa, hormonelle Regulationsstörungen, die sich unter anderem in einer sekundären Amenorrhö äußern, und eine Abnahme der Knochendichte bis hin zur Osteoporose mit Auftreten von Stressfrakturen. Deshalb sollte bei sportmedizinischen Untersuchungen bzw. bei Tauglichkeitsuntersuchungen für Wettkampfteilnahmen, Sportstudium etc. das Körpergewicht kritisch überprüft und gezielt nach Gewichtsschwankungen, Diäten, dem Zyklusverhalten (auch vor Einnahme eines oralen Kontrazeptivums) und Stressfrakturen gefragt und gegebenenfalls präventive, diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

### Literatur:

1. Yeager KK, Agostini R, Nattiv A, et al. The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 775–7.
2. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1867–82.
3. Rosendahl J, Bormann B, Aschenbrenner K, et al. Dieting and disordered eating in German high school athletes and non-athletes. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19: 731–9.
4. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Aspects of disordered eating continuum in elite high-intensity sports. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20 (Suppl 2): 112–21.
5. Baum A. Eating disorders in the male athlete. *Sports Med* 2006; 36: 1–6.
6. Ackerman KE, Slusarz K, Guereca G, et al. Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E800–E806.
7. Laughlin GA, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4301–9.
8. Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 297–311.
9. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol* 1998; 84: 37–46.
10. De Souza MJ. Menstrual disturbances in athletes: a focus on luteal phase defects. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1553–63.
11. MacConnie SE, Barkan A, Lampman RM, et al. Decreased hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *N Engl J Med* 1986; 315: 411–7.
12. MacKelvie KJ, Taunton JE, McKay HA, et al. Bone mineral density and serum testosterone in chronically trained, high mileage 40–55 year old male runners. *Br J Sports Med* 2000; 34: 273–8.
13. Leslie WD, Adler RA, El Hajj FG, et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9: 22–30.
14. Ihle R, Loucks AB. Dose-response relationships between energy availability and bone turnover in young exercising women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1231–40.
15. Zanker CL, Cooke CB. Energy balance, bone turnover, and skeletal health in physically active individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1372–81.
16. Ducher G, Turner AI, Kukuljan S, et al. Obstacles in the optimization of bone health outcomes in the female athlete triad. *Sports Med* 2011; 41: 587–607.
17. Pollock N, Grogan C, Perry M, et al. Bone-mineral density and other features of the female athlete triad in elite endurance runners: a longitudinal and cross-sectional observational study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010; 20: 418–26.
18. Hetland ML, Haarbo J, Christiansen C. Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 770–5.
19. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, et al. Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1354–9.
20. Hoch AZ, Papanek P, Szabo A, et al. Association between the female athlete triad and endothelial dysfunction in dancers. *Clin J Sport Med* 2011; 21: 119–25.
21. Zach KN, Smith Machin AL, Hoch AZ. Advances in management of the female athlete triad and eating disorders. *Clin Sports Med* 2011; 30: 551–73.
22. Byrne S, McLean N. Elite athletes: effects of the pressure to be thin. *J Sci Med Sport* 2002; 5: 80–94.
23. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin J Sport Med* 2004; 14: 25–32.
24. Müller W, Groschl W, Müller R, et al. Underweight in ski jumping: The solution of the problem. *Int J Sports Med* 2006; 27: 926–34.
25. Müller W. Determinants of ski-jump performance and implications for health, safety and fairness. *Sports Med* 2009; 39: 85–106.
26. Mendelsohn FA, Warren MP. Anorexia, bulimia, and the female athlete triad: evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 155–67.
27. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4220–32.
28. Khan KM, Liu-Ambrose T, Sran MM, et al. New criteria for female athlete triad syndrome? As osteoporosis is rare, should osteopenia be among the criteria for defining the female athlete triad syndrome? *Br J Sports Med* 2002; 36: 10–3.
29. Joy E. Is the pill the answer for patients with the female athlete triad? *Curr Sports Med Rep* 2012; 11: 54–5.
30. Fenichel RM, Warren MP. Anorexia, bulimia, and the athletic triad: evaluation and management. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5: 160–4.
31. Bonci CM, Bonci LJ, Granger LR, et al. National athletic trainers' association position statement: preventing, detecting, and managing disordered eating in athletes. *J Athl Train* 2008; 43: 80–108.
32. Clasing D, Damm F, Marx K, et al. Die eßgestörte Athletin. Sportverlag Strauß, Köln, 1996.

### Prof. Dr. med. Birgit Friedmann-Bette

1979–1986 Medizinstudium in Frankfurt und Homburg. 1988 Promotion an der Universität des Saarlandes. 2005 Habilitation an der Medizinischen Fakultät Heidelberg. 2012 außerplanmäßige Professur an der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Seit 1992 Oberärztin in der Abteilung Innere Medizin VII: Sportmedizin der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg.



# Schilddrüsentherapie – passgenau und individuell

**Euthyrox<sup>®</sup>**  
Levothyroxin



**Novothyral<sup>®</sup>**  
100 µg Levothyroxin/20 µg Liothyronin

**Jodthyrox<sup>®</sup>**  
100 µg Levothyroxin/131 µg Kaliumjodid (=100 µg Jod)

**Jodid Merck<sup>®</sup>**  
130,8 µg Kaliumjodid (=100 µg Jod)



Fachkurzinformation siehe Seite 43

EU-11/05-OMC-5-D

# Hormone und Doping: Missbrauchspotenzial und analytische Möglichkeiten

M. Thevis

**Kurzfassung:** Mit den kontinuierlich wachsenden Kenntnissen hinsichtlich neuer Möglichkeiten des pharmakologischen Eingriffs in potenziell leistungsbeeinflussende Mechanismen des menschlichen Organismus ergeben sich für die Dopinganalytik stets neue An- und Herausforderungen. Einerseits sind anabole Wirkstoffe, insbesondere anabol-androgene Steroide, nach wie vor häufige Vertreter unter den in Dopingkontrollen aufgefundenen verbotenen Substanzen, andererseits erfordern neue Kandidaten der Medikamentenentwicklung, wie zum Beispiel peptidische Wachstumshormon-Releaser („growth hormone-releasing peptides“ [GHRP]) erweiterte analytische Verfahren, um einen Missbrauch dieser Verbindungen weitestgehend einzuschränken. Die klinische Zulassung der GHRPs liegt in den meisten Fällen nicht vor, dennoch ist eine einfache Verfügbarkeit durch Beschlagnahmen belegt worden und somit der illegale Gebrauch nicht auszuschließen. Im folgenden Beitrag wer-

den kürzlich gewonnene Erkenntnisse zum Ge-/Missbrauch und Nachweis eines steroidhaltigen Produkts tierischer Herkunft sowie analytische Ansätze zur Bestimmung von GHRPs und deren Stoffwechselprodukten aus Humanurin für dopinganalytische Zwecke vorgestellt.

**Schlüsselwörter:** Doping, Sport, Analytik, Testosteron, Wachstumshormon

**Abstract: Hormones and Doping: Potential for Misuse and Analytical Options.** With the continuously growing knowledge concerning new options to pharmacologically influence potentially performance-enhancing mechanisms in the human organism, doping controls are facing new challenges concomitantly. On the one hand, anabolic agents, particularly anabolic-androgenic steroids, are still frequently represented among

the prohibited substances observed in sports drug testing specimens. On the other hand, new drug candidates such as peptidic growth hormone releasers (referred to as growth hormone-releasing peptides [GHRP]), necessitate expanded analytical methods to prevent their misuse as much as possible. GHRPs are in most cases not clinically approved; nevertheless, with the facile availability of these compounds as demonstrated by custom seizures, their illicit use cannot be excluded. In this contribution, recently acquired insights into the (mis-) use and detection of steroid-containing products of animal origin as well as analytical approaches towards the detection of GHRPs and corresponding metabolites from human urine for doping control purposes will be presented. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (4): 12–5.**

**Key words:** doping, sport, analysis, testosterone, growth hormone

## ■ Einleitung

Ein wesentlicher Aspekt der effektiven Dopinganalytik ist die stetige Verbesserung, Erweiterung und Anpassung der eingesetzten Nachweisverfahren, um den Missbrauch bekannter sowie neuer und zum Teil zunächst unbekannter Verbindungen im bestmöglichen Maße einzuschränken [1]. Trotz der bekanntermaßen guten Detektionsmethoden hinsichtlich anabol-androgener Steroide werden nach wie vor regelmäßig betrügerische Sportler des Dopings mit Präparaten dieser Kategorie überführt sowie aufgrund des Missbrauchs von testosteronhaltigen Produkten sanktioniert. Dies ist unter anderem den Erkenntnissen aus der Metabolismusforschung bezüglich synthetischer Anabolika zu verdanken, die in der Vergangenheit zur Charakterisierung verschiedener Langzeitmetabolite geführt und somit das Zeitfenster zur Auffindung verbotener steroidaler Substanzen deutlich vergrößert hat [2]. Des Weiteren hat die Implementierung der Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie die Option zur Differenzierung körpereigener Steroidhormone von strukturell identischen synthetischen Produkten (z. B. Testosteron) eröffnet und wird im Verdachtsfall, wie beispielsweise bei auffälligen Steroidprofilen, eingesetzt [3]. Neben diesen eher „traditionellen“ Dopingmitteln haben in den vergangenen Jahren neue Präparate ihren Weg

auf die Verbotsliste der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) gefunden, zu denen unter anderem die Wachstumshormon-Releasing-Peptide („growth hormone releasing peptides“ [GHRP]) gehören. Diese besitzen bis auf die Ausnahme des GHRP-2 (Pralmorelin) keine klinische Zulassung und sind dennoch über illegale Kanäle in großem Umfang verfügbar [4]. Aus diesem Grund sind ergänzende komplementäre Nachweisverfahren erforderlich, die oft in Ermangelung von kontrollierten Applikationsstudien mithilfe von Zell- oder Tiermodellen entwickelt werden und potenzielle Abbaupfade und somit urinaire Zielanalyten für die Dopinganalytik bereitstellen.

Im Folgenden sollen an 2 ausgewählten Beispielen Teilaspekte der modernen Dopinganalytik illustriert werden, die sowohl den Steroidsektor als auch den Bereich der moderneren Peptidhormone betreffen.

## ■ Einsatz steroidaler Produkte tierischer Herkunft

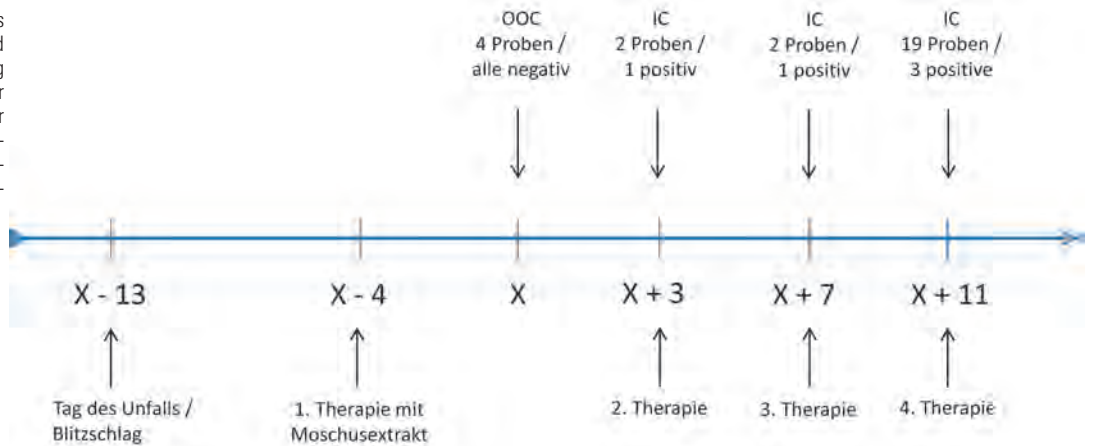
Das urinaire Steroidprofil von Athleten, bestehend aus zahlreichen, verschiedenen, endogenen steroidalen Komponenten (im Wesentlichen aus der Biosynthese und Verstoffwechselung des Testosterons), ist seit mehreren Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil der Dopinganalytik [5]. Mithilfe von populationsbasierten sowie intraindividuellen Referenzbereichen können atypische Steroidprofile ausgemacht und unnatürliche Schwankungen angezeigt werden, die im Falle von Grenzwertüberschreitungen weitergehende Analyseverfahren anstoßen [6]. Diese Verfahren beinhalten seit ca. 15 Jahren die als Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie („isotope-ratio

Eingelangt am 23. Juli 2012; angenommen am 24. September 2012; Pre-Publishing Online am 12. Oktober 2012

Aus dem Zentrum für Präventive Dopingforschung/Institut für Biochemie, Deutsche Sporthochschule Köln, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Mario Thevis, Zentrum für Präventive Dopingforschung/Institut für Biochemie, Deutsche Sporthochschule Köln, D-50933 Köln, Am Sportpark Müngersdorf 6; E-Mail: thevis@dshs-koeln.de

**Abbildung 1:** Zeitverlauf des Unfalls mit Blitzeinschlag und anschließender Verabreichung des Moschusextrakts sowie der Dopingkontrollen und positiver Befunde. Mod. nach [7]. IC: „in-competition“ (Wettkampfkontrolle); OOC: „out-of-competition“ (Trainingskontrolle).



mass spectrometry“ [IRMS]) bezeichnete Möglichkeit zur Differenzierung körpereigener (endogener) und synthetischer (exogener) Steroide. Dabei wird meist das Verhältnis der stabilen Kohlenstoffisotope ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ) in Betracht gezogen. Die Kombination dieser Strategien, d. h. Steroidprofilanalysen und IRMS, hat in der Vergangenheit zahlreiche positive Befunde aufgrund des Missbrauchs von Testosteron und verwandten Verbindungen ergeben und 2011 einen bis dahin unberücksichtigten Grund positiver Dopingproben erlaubt. Im Rahmen der Dopingkontrollen einer Weltmeisterschaft wurden bei insgesamt 5 Athletinnen eines Teams auffällige und zugleich unerklärliche Steroidprofile festgestellt, die (bestätigt durch IRMS) eindeutig auf exogene Steroide zurückzuführen waren [7]. Im Überblick gestaltete sich der Fall wie in Abbildung 1 zusammengefasst. Das Team, bestehend aus 21 Athletinnen, wurde am Tag X vor Beginn des Turniers einer Kontrolle außerhalb des Wettkampfes („out-of-competition control“ [OOC]) unterzogen, bei der 4 Spielerinnen (1–4) ausgewählt wurden. Alle diese Tests ergaben negative Befunde. Drei Tage später (X + 3) wurden nach dem ersten Spiel 2 Personen zur Dopingkontrolle gebeten, zu denen wiederum Athletin 1 gehörte. Hier ergab die Analytik einen positiven Befund für Athletin 1 hinsichtlich körperfremder Steroidhormone, im Speziellen bezüglich Etiocholanolon, einem Hauptmetaboliten des Testosterons. Weitere 4 Tage später (X + 7) wurden wiederum 2 Spielerinnen der Mannschaft nach deren zweitem Wettkampf kontrolliert, wobei auch eine Probe mit vergleichbarer Sachlage positiv zu bewerten war. Dies veranlasste den internationalen Fachverband, nach dem dritten Wettkampf des Teams (am Tag X + 11) alle verbliebenen 19 Spielerinnen zu kontrollieren, was 3 weitere positive Befunde aufzeigte. Um Aufklärung bemüht wurden die Verantwortlichen der Nationalmannschaft befragt und erläuterten den therapeutischen Einsatz traditionell chinesischer Medizin, basierend auf Extrakten des Granulats, das in der Präputialdrüse des Moschushirschs gebildet wird. Indikation der Therapie war ein Blitzeinschlag, der auf dem Trainingsgelände während der Vorbereitung auf das Turnier (am Tag X – 13) in einen Torpfosten einschlug und die Behandlung einer nicht genauer spezifizierten Anzahl von Spielerinnen mit dem Moschusextrakt in zeitlichen Abständen wiederholt erforderlich machte (Abb. 1). Überreste der Präputialdrüse wurden zu analytischen Vergleichszwecken dem Dopingkontrolllabor überlassen und > 16 verschiedene Steroide wurden festgestellt, von denen 8 namentlich auf der Verbotsliste der WADA zu finden

sind [8]. Diese sind bereits seit Mitte der 1970er-Jahre mehrfach in wissenschaftlichen Studien belegt worden [9–11], sodass eine Unkenntnis der Bestandteile des Moschusextrakts als unwahrscheinlich anzusehen war. Sowohl die relativen Mengen der Steroide in der Vergleichsprobe als auch die Kohlenstoffisotopensignatur spiegelten die Funde in den Urinproben der Athletinnen wider, sodass die Ursache der Befunde als identifiziert und bestätigt angesehen werden konnte. Als Konsequenz wurden die 5 Athletinnen mit Sanktionen zwischen 14 und 18 Monaten belegt und die Nation von den kommenden Weltmeisterschaften ausgeschlossen.

## ■ Wachstumshormon-Releasing Peptide (GHRP)

Spätestens seit der Entdeckung der Wachstumshormon-ausschüttenden Eigenschaften von peptidischen Verbindungen durch Bowers et al. 1977 [12] hat sich ein Forschungszweig entwickelt, der in mehrfacher Hinsicht Relevanz für die Dopinganalytik besitzt. Synthesen verschiedener Modellsubstanzen haben gezeigt, dass kurzkettige (bis zu 7 Aminosäuren lange) Peptide die Plasmakonzentration an humanem Wachstumshormon (hGH) kurzfristig um ein Vielfaches ansteigen lassen können. Eine Auswahl solcher Peptide ist in Tabelle 1 aufgeführt, von denen zumindest das GHRP-2 (Prlmorelin) sowohl oral als auch nach i.v. Gabe bioverfügbar ist. Inwiefern solche durch GHRPs ausgelöste hGH-Pulse bei trainierten Personen einen leistungsbeeinflussenden Effekt haben, ist nicht beschrieben; die Fähigkeit dieser Subs-

**Tabelle 1:** Aufstellung verschiedener GHRPs und deren Primärstrukturen. Aminosäuren sind im 3-Buchstaben-Code dargestellt.

| Substanz         | Primärstruktur                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------|
| GHRP-1           | Ala-His-(D-β-Nal)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH <sub>2</sub> |
| GHRP-2           | (D-Ala)-(D-β-Nal)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH <sub>2</sub> |
| GHRP-4           | (D-Trp)-Ala-Trp-(D-Phe)-NH <sub>2</sub>               |
| GHRP-5           | Tyr-(D-Trp)-Ala-Trp-(D-Phe)-NH <sub>2</sub>           |
| GHRP-6           | His-(D-Trp)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH <sub>2</sub>       |
| Alexamorelin     | Ala-His-(D-Mrp)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH <sub>2</sub>   |
| Hexarelin        | His-(D-Mrp)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH <sub>2</sub>       |
| Ipamorelin       | Aib-His-(D-β-Nal)-(D-Phe)-Lys-NH <sub>2</sub>         |
| GHRP-2-Metabolit | (D-Ala)-(D-β-Nal)-Ala                                 |

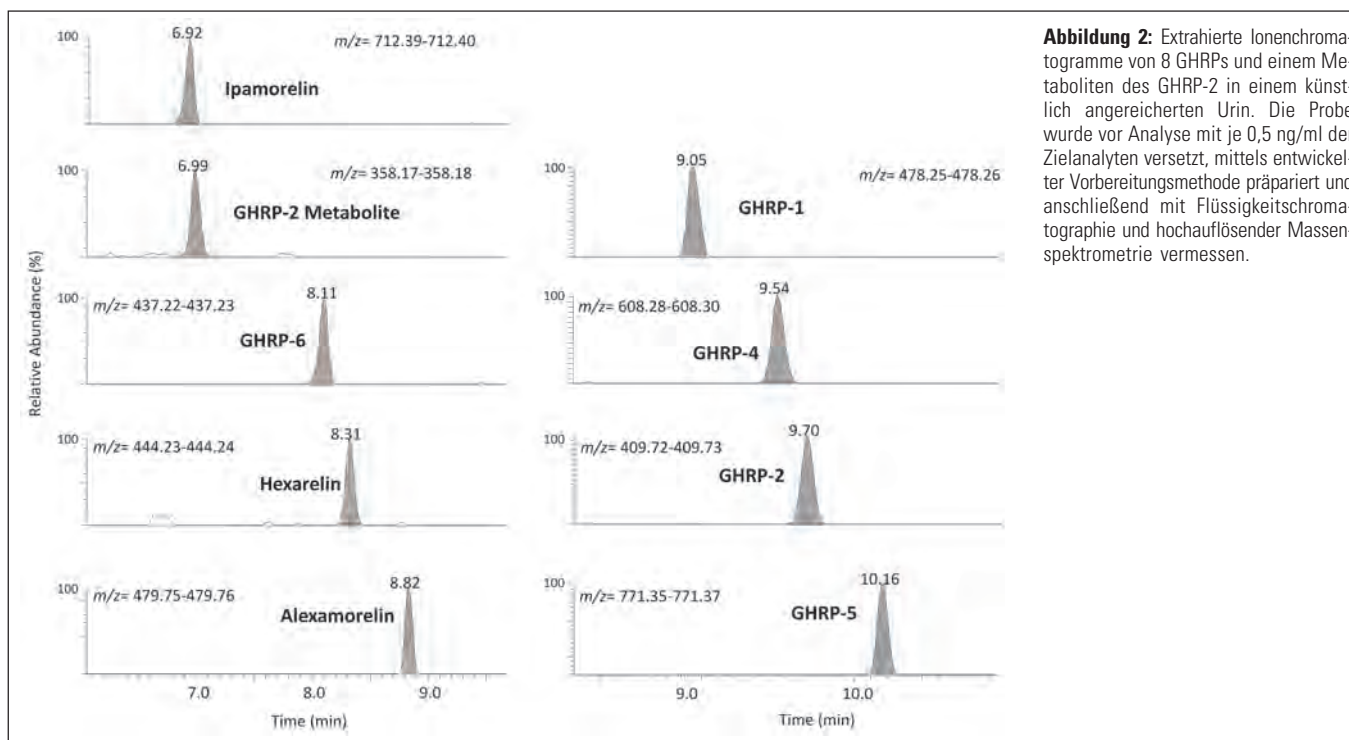


**Abbildung 2:** Extrahierte Ionenchromatogramme von 8 GHRPs und einem Metaboliten des GHRP-2 in einem künstlich angereicherten Urin. Die Probe wurde vor Analyse mit je 0,5 ng/ml der Zielanalyten versetzt, mittels entwickelter Vorbereitungsmethode präpariert und anschließend mit Flüssigkeitschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie vermessen.

tanzen, zum einen, unentdeckt bei konventionellen hGH-Tests zu bleiben, und zum anderen die Verabreichung von hGH in Dopingkontrollen zu maskieren, ist dagegen wissenschaftlich bewiesen. In einer Studie mit hGH und GHRP-2 wurde dargelegt, dass der gegenwärtig in Dopingkontrolllaboratorien eingesetzte hGH-Test für mehrere Stunden kompromittiert wird, wenn GHRP-2 kurz vor der Probennahme intravenös verabreicht wird [13]. Dies hat die Notwendigkeit ergänzender Nachweisverfahren bezüglich GHRPs verdeutlicht, die bevorzugt mittels Flüssigkeitschromatographie und (hochauflösender/hochakkurater) Massenspektrometrie erfolgen [14, 15]. Aufgrund der Tatsache, dass zahlreiche GHRPs keine klinische Zulassung besitzen und wenig über deren Stoffwechsel und Ausscheidung bekannt ist, wurden zunächst Methoden zur Erfassung der intakten Peptide in Plasma entwickelt. Mithilfe von In-vitro-Modellen und Applikationsstudien an Laborratten wurden daraufhin weitere Hinweise auf potenzielle Zielanalyten in Humanurin erhalten, sodass effektive und umfangreiche Analyseverfahren (mit den bekannten Limitationen des Speziesübertrags) ermöglicht wurden. Somit konnten in ersten Testläufen an humanen Urinproben nach oraler oder intravenöser Verabreichung von Pralmorelin sowohl das intakte Peptid als auch der Hauptmetabolit D-Ala-( $\beta$ -Nal)-Ala detektiert werden. Insgesamt wurden in kürzlich veröffentlichten Studien jeweils 3–5 Metabolite der in Tabelle 1 aufgelisteten GHRPs nach intravenöser Gabe an Ratten festgestellt, die ein umfangreiches und zielführendes Nachweisverfahren für Dopinganalysen erlauben. Ein Beispiel-Chromatogramm einer Urinprobe, die mit 8 GHRPs und einem Metaboliten mit jeweils 0,5 ng/ml angereichert wurde, ist in Abbildung 2 dargestellt. Im Fall eines GHRP-Missbrauchs sind zu definierten Retentionszeiten Signale zu erwarten, die im hier abgebildeten Beispiel entweder

das verabreichte Peptidhormon (Alexamorelin, Hexarelin, Ipamorelin, GHRP-1, -2, -4, -5, -6) oder entsprechende Stoffwechselprodukte (z. B. GHRP-2-Metabolit) repräsentieren. Eine eindeutige Identifizierung erfolgt zum einen über die akkurate Masse der Analyten sowie diagnostische Produktionen, die im Massenspektrometer aus den protonierten Molekülen generiert werden. Zum anderen liefert die chromatographische Trennung, welche die Differenzierung der zu analysierenden Peptide mit D-Aminosäuren (Tab. 1) von gegebenenfalls natürlichen Analoga mit L-Aminosäurekomposition ermöglicht, die entsprechende Retentionszeit der Zielsubstanzen.

## ■ Schlussfolgerungen

Sowohl etablierte Substanzklassen, wie anabol-androgene Steroide, oder auch neue, zum Teil in klinischen Entwicklungsphasen befindliche Verbindungen (z. B. peptidische Releasing-Faktoren) stellen fortlaufend neue Herausforderungen an die Dopinganalytik. Diese hat in den vergangenen Jahren zu großen instrumentellen sowie methodischen Fortschritten geführt, wodurch man zahlreiche Analyten eindeutig als nicht der körpereigenen Biosynthese entstammend identifizieren kann. Dabei werden geringste Unterschiede wie beispielsweise die Kohlenstoffisotopie von Steroiden oder Isomeren einzelner Aminosäuren genutzt, um die komplexen analytischen Aufgaben reproduzierbar, empfindlich und spezifisch zu lösen. Während die Steroidanalytik bereits zahlreiche positive Befunde in der Vergangenheit zum Vorschein gebracht hat, ist die Bestimmung von GHRPs im Licht der präventiven Dopingforschung zu sehen, die in erster Linie auf die Einschränkung eines Missbrauchs neuer und meist gegenwärtig nicht zugelassener Substanzen abzielt.

## ■ Relevanz für die Praxis

Der Einsatz verbotener, jedoch mutmaßlich leistungssteigernder Substanzen im Sport zeigt vielfältige Facetten, zu denen seit einiger Zeit auch die Verabreichung klinisch nicht zugelassener Präparate zählt. Diese stellen ein besonderes Maß gesundheitlicher Risiken dar, da sie meist aus illegalen Kanälen stammen und somit keiner pharmazeutischen Qualitätskontrolle unterzogen wurden. Zudem sind in den meisten Fällen nur unzureichende Kenntnisse über die Gesamtheit der Wirkungen und Nebenwirkungen gegeben. In den dargestellten Fallbeispielen wurden einerseits analytische Möglichkeiten zum Nachweis von GHRPs, die u. a. in Schwarzmarkt-Beschlagnahmungen vorgefunden wurden, dargestellt; zum anderen wurde auf die nachgewiesene Anwendung von traditionell asiatischer Medizin im Sport eingegangen, die, zumindest sportrechtlich, eine Gefahr für Athleten darstellt. Besondere Aufmerksamkeit muss daher in der Dopingbekämpfung sowohl den „traditionellen“ Substanzen, aber auch vermehrt neuen sowie bisher nicht berücksichtigten „Strategien“ zugestanden werden.

6. Sottas PE, Saugy M, Saudan C. Endogenous steroid profiling in the athlete biological passport. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 2010; 39: 59–73, viii–ix.
7. Thevis M, Schänzer W, Geyer H, et al. Traditional Chinese medicine and sports drug testing: identification of natural steroid administration in doping control urine samples resulting from musk (pod) extracts. *Br J Sports Med* 2012 [Epub ahead of print].
8. World Anti-Doping Agency. The 2012 prohibited List. Available at: [www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org) [gesehen 09.01.2012].
9. Do JC, Kitatsuji E, Yoshii E. Study on components of musk. 1. Ether soluble components. *Chem Pharm Bull* 1975; 23: 629–35.
10. Oh SR, Lee JP, Chang SY, et al. Androstane alkaloids from musk of *Moschus moschiferus*. *Chem Pharm Bull* 2002; 50: 663–4.
11. Sokolov VE, Kagan MZ, Vasilieva VS, et al. Musk deer (*Moschus moschiferus*) – re-investigation of main lipid components from preputial gland secretion. *J Chem Ecol* 1987; 13: 71–83.
12. Ankersen M, Johansen NL, Madsen K, et al. A new series of highly potent growth hormone-releasing peptides derived from ipamorelin. *J Med Chem* 1998; 41: 3699–704.
13. Okano M, Nishitani Y, Sato M, et al. Influence of intravenous administration of growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2) on detection of growth hormone doping: growth hormone isoform profiles in Japanese male subjects. *Drug Test Anal* 2010; 2: 548–56.
14. Okano M, Sato M, Ikekita A, et al. Determination of growth hormone secretagogue palmorelin (GHRP-2) and its metabolite in human urine by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010; 24: 2046–56.
15. Thomas A, Höppner S, Geyer H, et al. Determination of growth hormone releasing peptides (GHRP) and their major metabolites in human urine for doping controls by means of liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 507–16.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

### Literatur:

1. Thevis M. Mass spectrometry in sports drug testing – characterization of prohibited substances and doping control analytical assays. Wiley, Hoboken, NJ, 2010.
2. Schänzer W, Geyer H, Fuschhöller G, et al. Mass spectrometric identification and characterization of a new long-term metabolite of metandienone in human urine. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006; 20: 2252–8.
3. Piper T, Emery C, Saugy M. Recent developments in the use of isotope ratio mass

spectrometry in sports drug testing. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 433–47.

4. Thevis M, Schänzer W. Emerging drugs – potential for misuse in sport and doping control detection strategies. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7: 533–9.
5. Donike M, Bärwald KR, Klostermann K, et al. The detection of exogenous testosterone. In: Heck H, Hollmann W, Liesen H (Hrsg). *Leistung und Gesundheit. Kongressband Deutscher Sportärztekongress*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1983; 293–8.

### Univ.-Prof. Dr. Mario Thevis

*Forensischer Chemiker (GTFCh). Geboren 1973. Studium der Chemie (RWTH Aachen) und Sportwissenschaften (DSHS Köln), 2001 Promotion in Biochemie an der DSHS Köln. 2002 Post-Doc-Aufenthalt an der University of California, Los Angeles, im Department of Chemistry & Biochemistry. 2004 Habilitation in Biochemie an der DSHS Köln. 2006 Berufung zum Professor für Präventive Dopingforschung und Sprecher des gleichnamigen Zentrums.*

*Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: Entwicklung neuer Nachweisverfahren in der Dopinganalytik, Untersuchungen zum Metabolismus neuer dopingrelevanter Verbindungen, Strukturaufklärung organischer Verbindungen mittels Massenspektrometrie.*



### Impressum

#### Herausgeber/Chefredaktion:

**Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig**  
Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig GmbH  
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10  
Tel. 0316/831 876  
Fax 0316/831 876-13  
E-Mail: [office@hormoninstitut-dobnig.at](mailto:office@hormoninstitut-dobnig.at)  
Internet: [www.hormoninstitut-dobnig.at](http://www.hormoninstitut-dobnig.at)

#### Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
Tel. 01/40400-4310  
E-Mail: [anton.luger@meduniwien.ac.at](mailto:anton.luger@meduniwien.ac.at)

#### Medieninhaber, Verleger, Produktion,

**Anzeigen, Vertrieb:**  
Krause & Pachernegg GmbH,  
Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10  
Internet: [www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

#### Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH  
Mag. I. Schinnerl

#### Produktion:

Krause & Pachernegg GmbH  
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

#### Druck:

Die Stadtprinter – PrePress & Print Advice Service  
Druckberatung GmbH  
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

**Verlagspostamt:** A-3002 Purkersdorf

**Erscheinungsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 4× im Jahr.

**Abonnement:** EUR 40,-/Jahr, im Ausland zuzüglich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

**Grundlegende Richtung:** Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

**Urheberrecht:** Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Ab-

bildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

**Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

# Hormontherapie im Klimakterium

C. Lattrich, O. Ortmann

**Kurzfassung:** Die Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause ist eine der am häufigsten verschriebenen Pharmakotherapien. Die HT sollte nur bei Vorhandensein einer eindeutigen Indikation im Sinne der vorliegenden Leitlinienempfehlungen eingesetzt werden. Es sollte mit der Patientin bei Beginn und im Intervall eine Nutzen-Risiken-Analyse der HT durchgeführt werden. Verschiedene Präparate und Applikationsformen stehen zur Verfügung.

**Schlüsselwörter:** Hormontherapie, Postmenopause, Risikokommunikation, Dosierung

**Abstract: Hormone Therapy in Peri- and Postmenopausal Women.** Hormone therapy (HT) in peri- and postmenopausal women is one of the most commonly prescribed pharmacotherapies. HT should be used only in the presence of a clear indication for the purposes described in guidelines and recommendations. A benefit-risk ana-

lysis should be performed at the beginning and at regular intervals. There are various preparations and application forms available. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (4): 16–9.**

**Key words:** hormone therapy, menopause, risk communication, dosage

## ■ Einleitung

Das mittlere Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Menopause beträgt 51 Jahre, 95 % der Frauen haben ihre Menopause zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Eine Vielzahl von Kohorten- und Querschnittsstudien ist zur Beschreibung von Beschwerden in den Wechseljahren durchgeführt worden [1–7]. Im Klimakterium leiden Frauen häufig unter vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen) und vaginaler Trockenheit. Diese Symptome wurden in Studien regelmäßig in dieser Lebensphase gefunden und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Weitere Beschwerden, wie Schlafstörungen, unterschiedliche körperliche Beschwerden, Schmerzen, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme und Stimmungsänderungen, werden weniger konsistent berichtet. Die Symptome werden durch den Abfall des Estrogenspiegels ausgelöst, jedoch ist der genaue Pathomechanismus bis heute nicht geklärt.

Die Häufigkeit von Hitzewallungen wird durch Estrogene oder durch Estrogen-Gestagen-Kombinationen (EPT) deutlich vermindert oder diese Beschwerden sistieren vollständig. Hitzewallungen erfordern eine systemische Gabe der HT. Bei alleiniger Behandlung einer vaginalen Atrophie ist eine lokale Applikation von Estrogenen erfolgreich. Auch bei rezidivierenden Harnwegsinfekten ist die vaginale Estrogenbehandlung wirksam, das relative Risiko wird um 36–75 % gesenkt [8].

Da eine HT jedoch nicht nur Nutzen, sondern auch verschiedene Risiken hat, muss vor Beginn einer solchen Therapie ein Aufklärungsgespräch mit einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen.

## ■ S3-Leitlinie

Die erstmals September 2009 unter der Federführung der „Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ (DGGG) publizierte Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“ ist Ärzten sowie Frauen, die eine HT erwägen, bei der Entscheidungsfindung behilflich [9]. Nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Arbeitsgemeinschaften (AWMF) ist die Leitlinie in der Stufe 3 als qualitativ hochwertigste Leitlinie zu werten, deren Entwicklung auf dem Boden einer systematischen Evidenzprüfung und strukturierten Konsensusfindung erfolgte. Für den deutschsprachigen Raum lag bisher keine Leitlinie von hoher Qualität vor.

Viele vermutete positive Effekte einer HT konnten in Studien nicht bestätigt werden. So eignet sich eine HT nicht zur Prävention der koronaren Herzkrankheit. Es stehen andere Strategien zur Verfügung, deren Wirksamkeit bewiesen ist. Weiterhin sind die alleinige Verbesserung der Lebensqualität oder die Abmilderung des Hautalterungsprozesses keine Indikationen zu einer HT. Die kognitive Leistung lässt sich nicht verbessern, man stellte sogar ein erhöhtes Demenzrisiko bei > 65 Jahre alten Patientinnen mit einer langen Einnahme einer Estrogen-Gestagen-Kombination fest.

Für die Osteoporoseprophylaxe ist eine EPT zwar geeignet, aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles jedoch nur unter besonderen Voraussetzungen als Erstlinientherapie zu empfehlen. Für die ET ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgeglichen [10]. Es konnte sowohl in Beobachtungsstudien als auch in randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen werden, dass eine HT die Frakturinzidenz reduziert [11–14].

Einige Erkrankungswahrscheinlichkeiten werden durch eine HT erhöht, sodass sie in die Nutzen-Risiko-Abwägung einfließen müssen. Eine HT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult, eine orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien. Des Weiteren erhöht eine HT das Risiko einer Gallenblasen- oder Gallengangs-erkrankung. Das Risiko wird auch in der initialen Phase der Anwendung erhöht und tritt insbesondere bei Patientinnen mit Übergewicht oder vorangegangenen Gallenwegserkrankungen auf [9, 15, 16].

Eingelangt am 5. Oktober 2012; angenommen am 9. Oktober 2012

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Claus Lattrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef, D-93053 Regensburg, Landshuterstraße 65; E-Mail: clattrich@caritasstjosef.de

## ■ HT und Karzinome

Das Mammakarzinomrisiko wird durch eine kombinierte HT mit Estrogen-/Gestagenpräparaten und eine Estrogenmonotherapie unterschiedlich beeinflusst. Heterogen ist die Datenlage zur Estrogenmonotherapie. Die jüngste Auswertung der WHI-Studie konnte zeigen, dass eine Estrogentherapie das Brustkrebsrisiko senken kann. Es wurde nach einem mittleren Follow-up von 11,8 Jahren beobachtet, dass bei einer mittleren Einnahmedauer einer Estrogenmonotherapie von 5,9 Jahren die Brustkrebsinzidenz gesenkt ist (HR 0,77; 95%-CI: 0,62–0,95;  $p = 0,02$ ) [17]. In der Million-Women-Studie hingegen wurde eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch eine ET festgestellt, sodass dieser Sachverhalt aus den vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden kann [18]. Eine ET kann nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden, sodass bei den meisten Frauen eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie erforderlich ist, die zu einer Steigerung des Brustkrebsrisikos bei Langzeitanwendung ( $> 3$ –5 Jahre) führt [19]. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Endometriumkarzinoms wird hingegen durch eine reine Estrogentherapie stark erhöht, während eine solche Risikoerhöhung durch eine kombinierte Therapie nicht gefunden wurde. Unabhängig von der Hormonkombination wird das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, erhöht.

Nach behandeltem Mammakarzinom ist eine HT kontraindiziert. In dieser besonderen Situation, in der es eine Kontraindikation für eine hormonelle Therapie gibt, können nach entsprechender Aufklärung Medikamente im „off-label use“ eingesetzt werden. Für Venlafaxin und Fluoxetin ist eine Wirksamkeit auf vasomotorische Beschwerden nachgewiesen worden. Für die Antihypertensiva Clonidin und Methyldopa konnte kein eindeutiger Wirkungsnachweis angeführt werden. Das Antikonvulsivum Gabapentin hatte positive Effekte auf klimakterische Beschwerden [9, 15, 16].

Das Ovarialkarzinomrisiko wird durch eine HT gesteigert. Der risikosteigernde Effekt war bei Anwendung der ET höher als bei der EPT. Bei Anwendungszeiten von  $< 5$  Jahren war in einer Studie keine Risikosteigerung zu finden. Bei  $> 10$ -jähriger Anwendung war jedoch das relative Risiko auf 1,21 erhöht [20]. Demgegenüber zeigt eine sehr umfangreiche Beobachtungsstudie, dass bereits nach einem medianen Follow-up von 8 Jahren das Ovarialkarzinomrisiko gesteigert war. Die Anwendung einer HT von 8300 Frauen über ein Jahr verursacht ungefähr ein zusätzliches Ovarialkarzinom [21].

## ■ Therapiedurchführung

Generell sollte bei einer HT die niedrigste, therapeutisch wirksame Dosis gewählt und der Therapiezeitraum so kurz wie möglich gehalten werden. Ein Therapiezeitraum von 2–3 Jahren und  $\leq 5$  Jahre scheint in Bezug auf die unerwünschten Wirkungen einer HT sinnvoll zu sein. Allerdings lassen jüngere Daten vermuten, dass die Symptome länger persistieren, eine durchschnittliche Dauer von 10,2 Jahren für Hitzewallungen wird angegeben [22]. Dann sind regelmäßige Untersuchungen der Patientin insbesondere im Hinblick auf Kontraindikationen durchzuführen, die sich im Laufe der Behandlung entwickeln können.

Es stehen verschiedene Applikationsformen zur Verfügung. Es zeigte sich, dass schon die tägliche Gabe von 0,3 mg konjugierten Estrogenen oral oder 14 µg Estradiol transdermal die Anzahl und Schwere von Hitzewallungen deutlich reduziert. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens kann diesen Effekt noch verstärken.

Ungefähr lässt sich die Effektivität der Estrogene wie folgt vergleichen: 0,625 mg konjugiertes Estrogen oder Estronsulfat ist äquivalent zu 0,05 mg transdermalem Estradiol oder zu 5 µg Ethinyl-Estradiol.

Die transdermale Applikationsform erhöht das Risiko für eine Thrombose bzw. Lungenembolie weniger und hat einen geringeren Effekt auf die Serumlipidkonzentrationen als die orale Applikationsform.

Die verschiedenen oralen Estrogene haben eine vergleichbare Wirksamkeit. Oral aufgenommenes Estradiol wird zu Estron und zu Estronsulfat in der Leber und anderen Geweben umgewandelt. Das zirkulierende, biologisch inaktive Estronsulfat stellt den Pool dar, aus dem dann kontinuierlich Estradiol gebildet wird. Deshalb variiert im Serum die Estradiol-Konzentration nur wenig, auch wenn nur 1× täglich eine orale Estrogendosis verabreicht wird.

Eine reine Estrogengabe ist nur bei hysterektomierten Frauen zulässig und dann auch empfohlen. In den übrigen Fällen muss eine zusätzliche Gabe von Gestagenen erfolgen, um das Endometriumkarzinomrisiko nicht zu erhöhen. Im Vergleich zur geringen bis moderaten Steigerung des Brustkrebsrisikos ist dies deutlich erhöht. Bei  $> 3$ -jähriger ET ist das RR bis zu 5-fach, bei 10-jähriger Anwendung bis 10-fach erhöht [14, 23, 24]. Eine adäquate kombinierte EPT, das heißt mindestens 10-tägige Anwendung eines Gestagens pro Behandlungsmonat, erhöht das Endometriumkarzinomrisiko nicht.

Ein häufig verwendetes Progestagen ist Medroxyprogesteronacetat (MPA). Dieses kann zyklisch 5–10 mg/d oder kontinuierlich 2,5 mg/d gegeben werden. Auch natürliches mikronisiertes Progesteron bewirkt einen sicheren Schutz der Gebärmutter Schleimhaut. Eine übliche Dosierung ist 200 mg/d für 12 Tage.

Das Testosteronderivat Levonorgestrel wird zur Kontrazeption intrauterin angewendet. Das Intrauterinpressar setzt 20 µg/d des Wirkstoffes frei. Der Einsatz in der peri- und postmenopausalen Hormontherapie ist zwar off-label, vermeidet aber effektiv die Endometriumhyperplasie unter einer Estrogenmonotherapie und hat keine oder weniger systemische progestagene Nebenwirkungen.

Neben der abnehmenden ovariellen Estrogenproduktion in der Perimenopause beobachtet man auch eine abnehmende ovarielle Androgenproduktion. Die im gleichen Zeitraum abnehmende Libido hat zu der Annahme geführt, dass diese hormonell bedingt sein könnte. Eine altersabhängige Libidoabnahme kann bei Männern und Frauen beobachtet werden. Es ist unklar, ob die Libidoabnahme alters- oder menopausenabhängig ist, da Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Libido und Estrogen- bzw. Testosteron-Serumkonzentration feststellen konnten. Somit ist eine Androgensubstitution generell nicht zu empfehlen.

## ■ Alternativen

Aufgrund von Risiken der HT wurde nach Alternativen gesucht. Unter diesen haben Präparate pflanzlichen Ursprungs eine besondere Bedeutung, z. B. Isoflavon aus Rotklee oder Soja und Cimicifuga racemosa. Die Mehrheit der placebo-kontrollierten Studien zeigt keine signifikante Reduktion vasomotorischer Symptome [25]. Es kann keine Aussage zur langfristigen Sicherheit der Präparate gemacht werden. Eine Reihe von Lebensstiländerungen kann zur Verbesserung von leichten vasomotorischen Beschwerden beitragen. Nichtraucherinnen leiden seltener unter Hitzewallungen als Raucherinnen. Regelmäßige physische Aktivität kann zur Verbesserung von Hitzewallungen beitragen. Auch Entspannungsübungen wirken sich günstig auf Frequenz und Schweregrad von Hitzewallungen aus [26].

## ■ Risikokommunikation

Selbst bei klaren Indikationen zur HT muss die Patientin vor Beginn einer solchen Therapie fundierte Informationen über Nutzen und Risiken der HT erhalten. Dabei müssen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Frauen berücksichtigt werden, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Zur Erleichterung einer Nutzen-Risiko-Beurteilung sind die relevantesten Informationen in dem Kapitel „Risikokommunikation“ der S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“ zusammengefasst (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Publierte Daten aus verfügbaren Studien, in denen absolute Risiken bezüglich der Endpunkte „koronare Herzkrankheit“, „thromboembolische Ereignisse“, „Demenz“, „jegliche Gallenwegserkrankung“, „Mammakarzinom“ und „Insult“ angegeben wurden. Mod. nach [9].

| Endpunkt                      | Absolute Risiken                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koronare Herzkrankheit        | <b>ET:</b> –5 Ereignisse/10.000 Frauen/Jahr (49 Hormongruppe vs. 54 Placebogruppe; n. s.)<br><b>EPT:</b> +6 Ereignisse/10.000 Frauen/Jahr (39 Hormongruppe vs. 33 Placebogruppe)                                                           |
| Thromboembolische             | <b>ET:</b> +6 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (21 Hormongruppe vs. 15 Placebogruppe)<br><b>EPT:</b> +17 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (35 Hormongruppe vs. 17 Placebogruppe)                                             |
| Demenz                        | <b>EPT:</b> +23 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (45 Hormongruppe vs. 22 Placebogruppe)                                                                                                                                             |
| Jegliche Gallenwegserkrankung | <b>ET:</b> +31 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (78 Hormongruppe vs. 47 Placebogruppe)<br><b>EPT:</b> +20 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (55 Hormongruppe vs. 35 Placebogruppe)                                            |
| Mammakarzinom                 | <b>ET:</b> –7 Ereignisse/10.000 Frauen/Jahr (78 Hormongruppe vs. 47 Placebogruppe; n. s.)<br><b>EPT:</b> +8 Ereignisse/10.000 Frauen/Jahr (38 Hormongruppe vs. 30 Placebogruppe)                                                           |
| Insult                        | <b>ET:</b> (zerebraler Insult): +12 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (44 Hormongruppe vs. 32 Placebogruppe)<br><b>EPT:</b> (ischämischer Insult): +8 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (26 Hormongruppe vs. 18 Placebogruppe) |

ET: Estrogen Therapie; EPT: Estrogen-Gestagen-Therapie. Falls nicht anderes angegeben, sind die Unterschiede statistisch signifikant.

Risikokommunikation befasst sich mit der Vermittlung der Eintretenswahrscheinlichkeit von erwünschten und unerwünschten Outcomes. Anders als im allgemeinen Sprachgebrauch bezieht sich der Begriff Risiko in der Epidemiologie nicht nur auf unerwünschte, sondern auch auf erwünschte Ereignisse. Risiko ist definiert als der „Anteil von Personen in einer Gruppe, bei denen ein bestimmter Endpunkt auftritt“, gegebenenfalls innerhalb eines definierten Zeitraums.

Die Risikokommunikation besteht darin, die Nutzenwahrscheinlichkeiten und die Schadensrisiken der HT der Patientin und gegebenenfalls auch einer Begleitperson zu vermitteln. Dazu dient das ärztliche Gespräch. Der zusätzliche Einsatz von Medien ist hilfreich. Im Ergebnis sollte die Patientin in der Lage sein, die Evidenz über erwünschte und unerwünschte Outcomes subjektiv im Rahmen ihrer Präferenzen abzuwägen und zu einer Entscheidung zu gelangen, die ihren Wünschen und Bedürfnissen entspricht.

## ■ Relevanz für die Praxis

Für die meisten Frauen ist die kurzzeitige Behandlung der vasomotorischen Beschwerden oder der Vaginalatrophie mit Estrogenen unter Beachtung der Kontraindikationen eine gute Option. Es stehen verschiedene Präparate und Applikationsformen zur Verfügung.

Eine weitere Krankheitsprävention ist mit Estrogenen als First-line-Therapie nicht möglich/empfehlenswert.

## ■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Hormontherapie im Klimakterium. 1. Aufl. 2003. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hormontherapie.pdf>. [gesehen 10.10.2012].
- New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline. 2001.
- NAMS. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–82.
- Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–602.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD002978.
- Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, et al. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. Climacteric 2007; 10: 448–65.
- Eberhardt S, Kulp W, von der Schulenburg JM, et al. Hormones for therapy of climacteric afflictions. GMS Health Technol Assess 2007; 3: Doc03.
- Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD005131.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“. 2009. [http://www.dggg.de/fileadmin/public\\_docs/Leitlinien/2-1-4-ht-lang-hp.pdf](http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-1-4-ht-lang-hp.pdf) [gesehen 10.10.2012].
- Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO). S3 Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr“. 2010. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/034-003\\_S3\\_Prophylaxe\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Osteoporose\\_bei\\_Erwachsenen\\_lang\\_10-2009\\_12-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/034-003_S3_Prophylaxe_Diagnostik_und_Therapie_der_Osteoporose_bei_Erwachsenen_lang_10-2009_12-2012.pdf) [gesehen 10.10.2012].
- MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Int Med 2008; 148: 197–213.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891–7.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal

osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529–39.

14. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004143.

15. Ortmann O, Dören M, Windler E. Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT) : Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF 015/062-short version. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 343–55.

16. Ortmann O. Hormontherapie in der Perimenopause. *Frauenarzt* 2009; 50: 840–51.

17. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–86.

18. Beral V, Reeves G, Bull D, et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 296–305.

19. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.

20. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 641–51.

21. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302: 298–305.

22. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1095–104.

23. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecology* 1995; 85: 304–13.

24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 91: 1–528.

25. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.

26. The North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 4th ed. Cleveland, 2007.

### Dr. med. Claus Lattrich

Geboren 1977. 1997–2004 Studium der Humanmedizin in Göttingen, Wien und Basel. Seit 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätsfrauenklinik Regensburg. 2010 Facharztanerkennung für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2010 Oberarzt. Klinische Interessengebiete: Konservative Onkologie, operative Gynäkologie/Onkologie, Dysplasie-Sprechstunde. Wissenschaftliche Schwerpunkte: molekulare Onkologie.



### Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

Geboren 1959. 1978–1985 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Kiel und Lübeck. 1985 Promotion am Institut für Biochemische Endokrinologie der Medizinischen Universität Lübeck. 1985–1986 Postdoktorand an den National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. Klinische Weiterbildung an den Frauenkliniken der Medizinischen Universität Lübeck sowie der Philipps-Universität Marburg. 1993 Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. 1993–1996 Oberarzt an der Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg. 1994 Habilitation und Venia legendi. 1996–2003 Oberarzt, ab 1998 leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor an der Universitätsfrauenklinik der Medizinischen Universität Lübeck. 1999 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. 2003 Übernahme des Ordinariats für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universität Regensburg. Wissenschaftliche Schwerpunkte: endokrine Mechanismen in der Entstehung und Therapie von Mamma- und Genitalkarzinomen. Klinischer Schwerpunkt: gynäkologische Onkologie.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

**Velmetia 50 mg/850 mg Filmtabletten; Velmetia 50 mg/1000 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H<sub>2</sub>O) und 850 mg Metforminhydrochlorid. Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H<sub>2</sub>O) und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose (E 460); Povidon K29/32 (E 1201); Natriumdoodecylsulfat; Natriumstearylfumarat. *Tablettenüberzug:* Poly(vinylalkohol); Macrogol 3350; Talkum (E 553b); Titandioxid (E 171); Eisen(III)-oxid (E 172); Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Velmetia ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Velmetia ist in Kombination mit einem Sulfonharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Velmetia ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Velmetia ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. **Gegenanzeigen:** Velmetia ist kontraindiziert bei Patienten mit: • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; • diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma; • mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); • akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie: – Dehydratation; – schweren Infektionen; – Schock; – intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln; • akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebepoxie verursachen können, wie: – Herz- oder Lungeninsuffizienz; – kürzlich stattgefundenen Myokardinfarkt; – Schock; • Leberfunktionsstörung; • akuter Alkoholismus; • Stillzeit. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** **Schwangerschaft:** Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt. Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung. Velmetia sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Velmetia unterbrochen werden und so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden. **Stillzeit:** Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe von Velmetia durchgeführt. In tierexperimentellen Studien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Velmetia während der Stillzeit nicht eingenommen werden. **Fertilität:** Daten aus tierexperimentellen Studien legen keine schädlichen Auswirkungen einer Behandlung mit Sitagliptin auf die männliche und weibliche Fertilität nahe. Vergleichbare Daten beim Menschen liegen nicht vor. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Ltd.; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU; Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika; ATC-Code: A10BD07. **Stand der Information:** August 2012. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

# Depressive Störungen und Diabetes

B. Maier

**Kurzfassung:** Depressive Störungen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Komorbiditäten bei Menschen mit Diabetes mellitus. Klinische Studien belegen eine stark eingeschränkte Lebensqualität bei Vorliegen beider Erkrankungen, eine schlechtere glykämische Kontrolle, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von diabetesbedingten Folgekomplikationen sowie eine erhöhte Sterblichkeit. Darüber hinaus sind depressive Störungen mit einer reduzierten Therapieadhärenz und stark erhöhten Gesundheitskosten assoziiert. Der vorliegende Artikel vermittelt eine Übersicht über vermutete zugrunde liegende Wechselwirkungen beider Erkrankungen und mögliche gemeinsame pathogenetische Mechanismen. Weiterhin beschreibt er praktikable Ins-

trumente zur Entdeckung einer depressiven Symptomatik und zeigt therapeutische Strategien auf, deren Wirksamkeit durch empirische Studien belegt sind und deren Anwendung in anerkannten Behandlungsleitlinien empfohlen wird.

**Schlüsselwörter:** depressive Störung, Diabetes mellitus, Therapieadhärenz, Lebensqualität, Depressionsscreening, Therapiestrategie

**Abstract: Depressive Disorders and Diabetes.** Depressive disorders are the most common psychiatric comorbidities in people with diabetes. Clinical trials show restricted quality of life, poorer glycemic control, a higher risk for devel-

oping diabetic complications as well as an increased mortality. Furthermore, depressive disorders are associated with reduced adherence to diabetes treatment and higher medical expenses. This article gives an overview about underlying interactions between both diseases and possible common pathogenetic mechanisms. It provides practical tools for depression screening. Additionally, it demonstrates therapeutic strategies which are evidence-based and recommended by international treatment guidelines.

**J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (4): 20–7.**

**Key words:** depressive disorder, diabetes mellitus, adherence, quality of life, screening of depression, therapeutic strategy

## ■ Einleitung

Depressive Störungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen, die hinsichtlich des Schweregrads und den Auswirkungen auf die Lebensqualität vielfach unterschätzt werden. Leitsymptome sind eine über längere Zeit anhaltende reduzierte Stimmung, Interesselosigkeit und/oder Antriebsmangel. Weiterhin beschreiben Betroffene Konzentrationsstörungen, ein vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Appetit- sowie Schlafstörungen. Menschen mit einer Depression erleben sich in ihrer Lebensführung meist stark beeinträchtigt, sodass sie alltägliche Aufgaben nur erschwert oder gar nicht bewältigen können. Neben der herabgesetzten Stimmung können sich depressive Störungen aber auch in einer manisch-erregten Symptomatik äußern.

Depressive Störungen können sowohl akut, episodenhaft-rezidivierend oder auch chronifiziert auftreten und verschiedene Schweregrade aufweisen. Menschen mit einer Depression leiden darüber hinaus häufig auch an anderen psychischen Erkrankungen, z. B. Angst- oder Essstörungen und Substanzabhängigkeit oder Substanzmittelmissbrauch.

Da bei Menschen mit Diabetes mellitus depressive Episoden als eine Ausprägung depressiver Störungen am häufigsten vorkommen, konzentriert sich der vorliegende Artikel vornehmlich auf die Wechselwirkungen dieser beiden Erkrankungen. Die Diagnose einer depressiven Störung erfolgt mithilfe eines strukturierten klinischen Interviews, in welchem

das Vorliegen entsprechender Kriterien nach anerkannten Klassifikationssystemen (ICD-10, DSM-IV) überprüft wird. Unter den Begriffen „Depressivität“ oder „depressive Symptomatik“ oder „subklinische Depression“ versteht man eine merkliche Beeinträchtigung der Befindlichkeit, die sich in erhöhten Scores in standardisierten Depressionsfragebögen ausdrückt, wenn gleichzeitig jedoch nicht alle Kriterien für das Vorliegen einer depressiven Störung erfüllt sind.

## ■ Epidemiologie: Diabetes und Depression

In Österreich leiden derzeit mindestens 400.000 Menschen an einer behandlungsbedürftigen Depression, etwa 200.000 leiden sowohl unter Typ-2-Diabetes als auch unter Depressionen [1]. Nach den Daten des Deutschen Gesundheitssurveys erkranken ca. 18 % der Allgemeinbevölkerung im Verlauf des Lebens an einer klinisch relevanten depressiven Störung [2]. Während depressive Störungen am häufigsten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auftreten, sind Jugendliche und junge Erwachsene häufiger von einer depressiven Symptomatik betroffen, welche jedoch mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation einer depressiven Störung in späteren Jahren einhergeht [3].

Im Zusammenhang mit Diabetes ist das Risiko, gleichzeitig an einer Depression zu erkranken, deutlich erhöht. Nach den Ergebnissen einer 42 Studien umfassenden Metaanalyse kommen depressive Stimmungen und behandlungsbedürftige depressive Störungen bei Menschen mit Diabetes etwa doppelt so häufig vor wie bei Nicht-Diabetikern. Demnach beschreibt etwa jeder dritte Diabetes-Patient eine depressive Symptomatik, während ca. jeder achte Diabetes-Patient (12 %) von einer behandlungsbedürftigen depressiven Störung betroffen ist [4, 5]. Die Ergebnisse einer deutschen Untersuchung mit stationären Patienten lassen darauf schließen, dass sich Typ-1- und Typ-2-Diabetiker bezüglich der Prävalenz und des Schweregrads der Depression nicht voneinander unterscheiden [6].

Eingelangt am 15. Juni 2012; angenommen am 11. Juli 2012; Pre-Publishing Online am 1. Oktober 2012

Aus dem FIDAM Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Dipl.-Psych. Berthold Maier, FIDAM Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, D-97980 Bad Mergentheim, Johann-Hammer-Straße 24; E-Mail: maier@diabetes-zentrum.de

## ■ Beeinträchtigte Lebensqualität

Aufgrund der ausgeprägten Antriebslosigkeit, der daraus resultierenden Selbstzweifel und des reduzierten Selbstwertgefühls beschreiben depressive Menschen einen hohen Leidensdruck und ein stark beeinträchtigtes Wohlbefinden. Bei Menschen mit Diabetes ist die ohnehin im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verminderte Lebensqualität zusätzlich reduziert, wenn sie neben Diabetes an einer Depression erkrankt sind [7]. Analoge Ergebnisse finden sich auch bei Untersuchungen zu den Auswirkungen beider Erkrankungen auf funktionelle Einschränkungen sowie auf die Anzahl erkrankungsbedingter Arbeitsunfähigkeitstage. Nach Auswertung der Daten von 30.022 erwachsenen US-Bürgern, die 1999 im Rahmen des National Health Interview Survey (NHIS) untersucht wurden, war das Risiko für funktionelle Einschränkungen (Beeinträchtigungen bei standardisierten alltäglichen Verrichtungen) bei Diabetikern um das 2,4-Fache gegenüber Nicht-Diabetikern erhöht. Bei zusätzlichem Vorliegen einer Depression erhöhte sich dieses Risiko auf das 7,1-Fache [8]. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass Menschen mit Diabetes und einer komorbiden Depression mehr Arbeitsunfähigkeitstage aufweisen als nicht-depressive Diabetiker [9].

## ■ Schlechtere glykämische Kontrolle, erhöhtes Folgeerkrankungs- und Mortalitätsrisiko

In einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Lustman et al. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik bzw. einer manifesten Depression und einer schlechteren Blutzuckereinstellung belegt werden [10]. In einer amerikanischen Längsschnittstudie, in der 11.525 Veteranen mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen wurden, zeigten depressive im Vergleich zu nicht-depressiven Probanden zu allen Zeitpunkten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 4,1 Jahren  $HbA_{1c}$ -Werte, die signifikant und im Mittel um 18 % erhöht waren [11].

In einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um de Groot et al., bei der Daten von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern ab 18 Jahren ausgewertet wurden, zeigte sich ein konsistenter statistischer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Depression

und diabetesbedingten Folgekomplikationen. Die Assoziation war mit einer mittleren Effektstärke von  $r = 0,25$  entsprechend der Klassifikation nach Cohen [12] eher schwach bis moderat ausgeprägt. Besonders häufig traten eine diabetische Neuropathie ( $r = 0,28$ ) und bei Männern eine erektile Dysfunktion ( $r = 0,32$ ) auf [13] (Abb. 1).

Im Gegensatz zu jüngeren Patienten weisen ältere depressive Diabetiker (> 65 Jahre) ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Folgekomplikationen auf. Nach den Ergebnissen einer amerikanischen Längsschnittstudie, in der 2830 ältere Diabetiker mit und ohne Depressivität bzw. Depression über 7 Jahre untersucht wurden, zeigten Betroffene bereits bei einer subklinischen depressiven Symptomatik ein 8,6-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen, ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für die Genese makrovaskulärer Komplikationen sowie ein 4,9-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Kontrollpersonen, bei denen weder Diabetes noch Depressivität oder eine klinische Depression vorlagen [14]. Aus diesen Befunden kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass vor allem bei älteren Diabetes-Patienten das Vorliegen einer Depression einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellt. Weiterhin ist bedeutsam, dass nicht nur eine behandlungsbedürftige Depression, sondern bereits eine subklinische depressive Symptomatik die Prognose von Diabetes-Patienten langfristig ungünstig beeinflusst.

## ■ Verminderte Therapieadhärenz

Die Prognose von Menschen mit Diabetes hängt entscheidend davon ab, inwieweit es den Betroffenen gelingt, ihren Lebensstil dauerhaft zu ändern sowie die Therapieempfehlungen umzusetzen und als festen Bestandteil in den Alltag zu integrieren. Erfahrungen aus der Praxis, aber auch Ergebnisse empirischer Studien zeigen, dass Diabetes-Patienten die Selbstbehandlung des Diabetes bedeutsam weniger gelingt, wenn sie zusätzlich an einer Depression erkrankt sind. Betroffene zeigen häufiger ein ungünstiges Krankheitsverhalten (z. B. unregelmäßige Stoffwechselkontrolle, Nicht-Einnahme von Antihypertensiva) und nehmen seltener Angebote für gesundheitsfördernde Maßnahmen wahr (z. B. Gewichtsreduktionsprogramme) [15]. In der Auswertung von 47 Studien durch die Arbeitsgruppe um Gonzales et al. zeigte sich eine signifikante

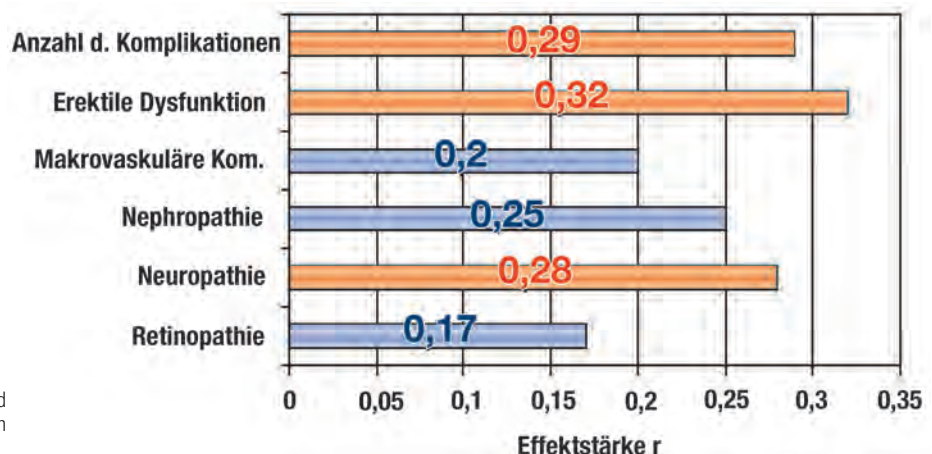


**Abbildung 1:** Assoziation von Depression und diabetesbedingten Folgekomplikationen. Mod. nach [13].

Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Depression und einer verminderten Therapieadhärenz, die sich vor allem im Nicht-Einhalten von vereinbarten Arzt- und Kontrollterminen ( $r = 0,31$ ) und einem verminderten Selbstbehandlungsverhalten ( $r = 0,29$ ) zeigte [16].

### ■ Höhere Gesundheitskosten

In einer Analyse der Arbeitsgruppe um Ciechanowski et al. [17] steigen die jährlichen Kosten der Diabetes-Behandlung mit der Schwere depressiver Symptome um bis zu 70 % an (von ca. US\$ 2100 auf ca. 3600). Den Autoren zufolge ist der Kostenzuwachs vor allem auf die häufigeren Konsultationen von Hausärzten, das Aufsuchen von Notfalleinrichtungen und auf häufigere stationäre Einweisungen zurückzuführen, während die antidepressive Medikation sowie die psychotherapeutische Versorgung vergleichsweise geringere Zusatzkosten verursachen.

### ■ Ätiologie und Pathogenese

Die gehäufte Komorbidität von Diabetes und Depression ist nach wie vor Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen. Für die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen bei Menschen mit Diabetes werden sowohl genetische, biologische als auch psychosoziale Faktoren angenommen, die sich wechselseitig beeinflussen können. Grundsätzlich kann

- der Diabetes den Ausbruch einer Depression begünstigen, deren Schweregrad erhöhen und diese aufrechterhalten,
- eine bestehende Depression zur Entstehung eines Typ-2-Diabetes beitragen und dessen Verlauf ungünstig beeinflussen.

Darüber hinaus gibt es auch Hinweise, dass beiden Erkrankungen gemeinsame Ursachen zugrunde liegen.

#### Diabetes → Depression

Denkbar ist, dass die Manifestation des Diabetes und/oder die Diagnose von Folgeerkrankungen als „kritisches Lebensereignis“ auf der Grundlage bereits bestehender Belastungen oder Prädisposition zur Genese einer Depression beitragen (Vulnerabilitäts-Stress-Modell).

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass der Diabetes sowie die durch die Therapie bedingten Anforderungen das Auftreten von Depressionen begünstigen. Nach den Ergebnissen von Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Hermanns et al. [18] berichten depressive Diabetiker deutlich mehr diabetesbezogene Belastungen und eine signifikant geringere Therapiezufriedenheit als nicht-depressive Diabetiker (Abb. 2). Es ist denkbar, dass Befürchtungen und negative Emotionen bezüglich den Auswirkungen des Diabetes (z. B. Angst vor Folgeerkrankungen, Sorge um berufliche Perspektive) die Entwicklung einer depressiven Symptomatik begünstigen. Darüber hinaus können diabetesbedingte Missempfindungen, Beschwerden und funktionelle Einbußen (z. B. bei einer schmerzhaften Neuropathie oder bei Fußkomplikationen) zur Manifestation einer Depression beitragen. Weiterhin stellt das Erleben einer fehlenden Steuerbarkeit der Blutzuckerwerte (erlernte Hilflosigkeit) eine depressionsfördernde Bedingung

dar. Insgesamt ist zu vermuten, dass sich bei einem Teil von Diabetes-Patienten eine depressive Symptomatik als Reaktion auf eine Überforderung durch die Diabetes-Therapie entwickelt.

Häufige stoffwechselbedingte Veränderungen der Stimmungslage (aufgrund von Hypo- oder Hyperglykämien) können insgesamt zu einer Häufung von Zuständen einer negativen Befindlichkeit beitragen.

#### Depression → Diabetes

Nach einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Knol et al. [19] ist bei Personen mit einer depressiven Symptomatik das Risiko um 37 % erhöht, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Der Zusammenhang blieb auch bei Kontrolle von Variablen signifikant, die gleichermaßen das Auftreten des Diabetes als auch die Depressivität moderieren können (z. B. glykämische Kontrolle, soziodemographische Variablen, Ausmaß körperlicher Bewegung oder Gewicht).

Nach den Ergebnissen der Whitehall-II-Studie, einer seit 1985 andauernden prospektiven Beobachtungsstudie mit 4363 Angestellten britischer Behörden, gingen depressive Symptome und psychische Erkrankungen einem späteren Gewichtsanstieg voraus. Da diese Assoziation in die entgegengesetzte Richtung nicht gefunden werden konnte, schlussfolgern die Autoren, dass psychische Probleme als Auslöser für eine Gewichtszunahme angesehen werden können [20], welche wiederum den Ausbruch eines Typ-2-Diabetes begünstigt.

Die Autoren der Whitehall-II-Studie verweisen auf Befunde, wonach Stress und Depressivität vielfach mit einer überhöhten Kalorienaufnahme [21], einer verminderten körperlichen Aktivität [22] und damit einer positiven Energiebilanz als diabetogene Risikofaktoren assoziiert sind.

Nach einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Andersohn et al. [23] konnte bei Depressiven, die > 24 Monate mit trizyklischen Antidepressiva oder mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) mit moderater bis hoher Dosierung behandelt wurden, ein nahezu verdoppeltes Diabetes-Risiko ermittelt werden. Bei kürzerer Einnahmedauer sowie niedrigen Dosen konnte kein erhöhtes Diabetes-Risiko festgestellt werden.

#### Hinweise für gemeinsame Ursachen beider Erkrankungen

Nach den Ergebnissen genetischer Untersuchungen begünstigen bestimmte Allelkombinationen sowohl die Entstehung von metabolischen Erkrankungen als auch von depressiven Episoden.

Als gemeinsame Ursache des Typ-2-Diabetes und der Depression wird, analog zur Pathogenese des Cushing-Syndroms, eine überhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennrinden- (HPA-) Achse diskutiert, welche eine gesteigerte Kortisolausschüttung, aber auch einen Verlust des zirkadianen Rhythmus der Kortisolfreisetzung zur Folge hat [24]. Bei einem erhöhten Serum-Kortisolspiegel kommt es einerseits zu einer verminderten Glukoseutilisation in den

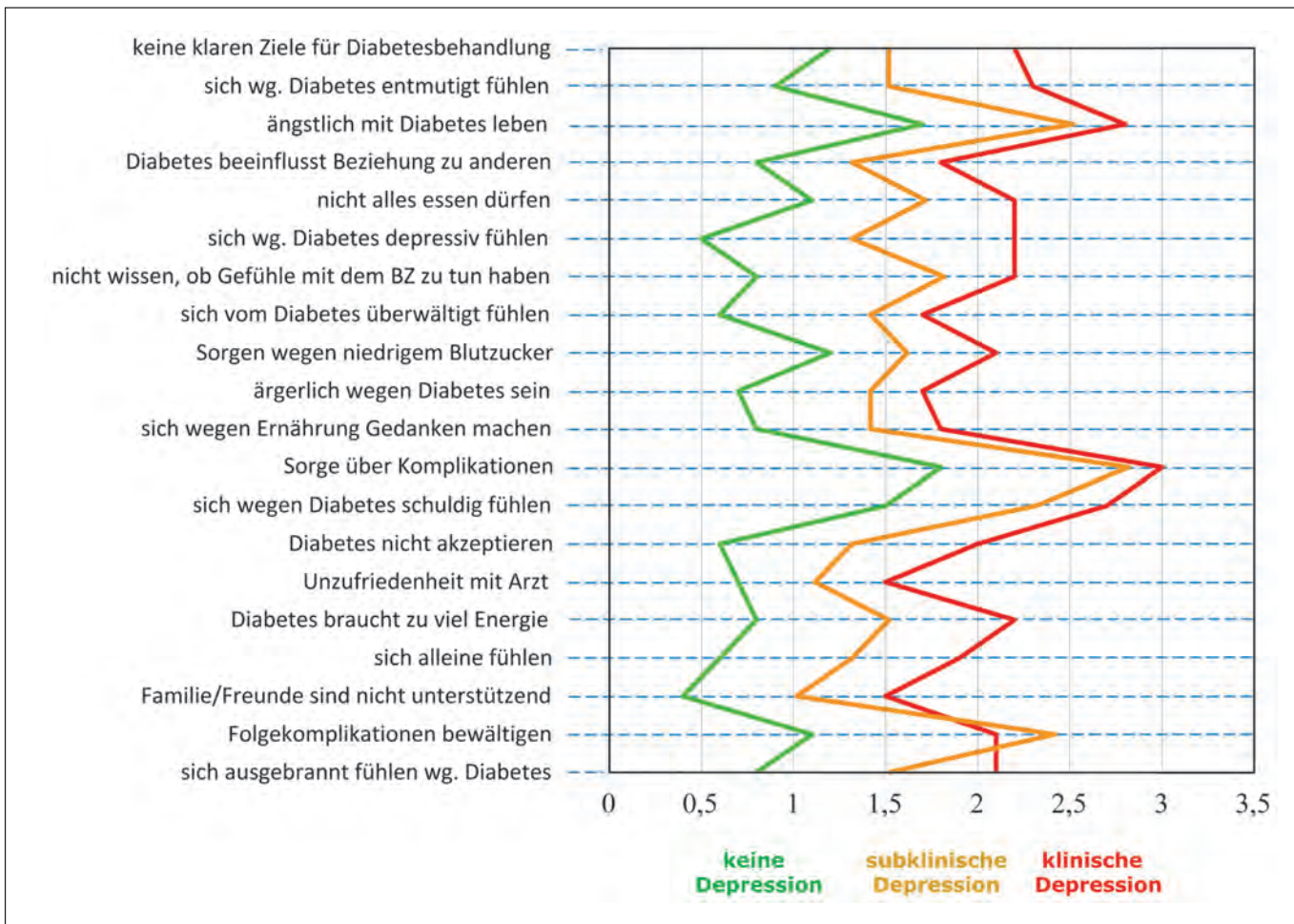


Abbildung 2: Depressivität, Depression und diabetesbezogene Belastungen. Erstellt nach Daten aus [18].

Körperzellen, gleichzeitig aber auch zu einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion und -freisetzung, zu einer reduzierten Lipolyse und damit zu einer viszeralen Fettakkumulation. Die daraus resultierenden erhöhten Blutzuckerwerte, die zunehmende Insulinresistenz sowie die viszerale Adipositas begünstigen neben atherogenen Prozessen auch die Entstehung des Typ-2-Diabetes.

Als weitere Ursache beider Erkrankungen wird eine verminderte zentralnervöse serotonerge Aktivität vermutet [24]. Weitere Modelle befassen sich auf dem Hintergrund der Überaktivität des sympathoadrenergen Systems mit der verstärkten Freisetzung proinflammatorischer Enzyme und einer vermehrten Aktivierbarkeit von Hämostase und Thrombozyten als Risikofaktoren für die Manifestation des Typ-2-Diabetes und der Progression der Arteriosklerose.

## Diagnostik

Da depressive Erkrankungen eine bedeutsame Barriere für die Diabetes-Behandlung darstellen und den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen, sollten sie frühzeitig erkannt, diagnostiziert und fachgerecht behandelt werden. In der Praxis gestaltet es sich aus verschiedenen Gründen schwierig, eine Depression als behandlungsbedürftige Erkrankung zu diagnostizieren:

- Vielfach suchen Patienten den Arzt aufgrund unspezifischer somatischer Beschwerden auf, die für den Patienten

vordergründig nicht als Depression erkennbar sind, z. B. erhöhte Müdigkeit, Appetitverlust, Erschöpfung, Schlaf- oder Konzentrationsstörungen.

- Eine dysphorische Stimmungslage, Kraft- und Antriebslosigkeit können auch bei stark erhöhten Blutzuckerwerten auftreten, sodass viele Betroffene die Anzeichen einer Depression der aktuellen Stoffwechsellaage zuschreiben.
- Die intra- und interindividuell differierende Symptomatik sowie der fluktuierende episodenhafte Charakter der Depression erschwert sowohl dem Betroffenen als auch dem Arzt das Erkennen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung.

Experten schätzen, dass bei mehr als der Hälfte aller Menschen mit Diabetes Depressionen nicht erkannt werden [25].

## Bei Verdachtsmomenten genauer nachfragen

In der Praxis sollte das Vorliegen einer unerkannten Depression in Betracht gezogen und untersucht werden, wenn ein oder mehrere Risikofaktoren für eine depressive Erkrankung vorliegen:

- Dauerhaft erhöhte Blutzuckerwerte
- Mangelnde Motivation zur Behandlung des Diabetes im Alltag
- Hohes Ausmaß an erlebten diabetesbezogenen Belastungen
- Probleme mit der Diabetes-Akzeptanz oder der Krankheitsverarbeitung

**Tabelle 1:** WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden. Der Rohwert kommt durch Aufsummieren der Antworten zustande. Ein Rohwert von 0 kennzeichnet das geringste Wohlbefinden, ein Rohwert von 25 das höchste Wohlbefinden. Bei einem Rohwert < 13 liegt ein Verdacht auf eine Depression vor. Eine weitergehende diagnostische Abklärung wird empfohlen. Aus [27].

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten 2 Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten 2 Wochen gefühlt haben.

| In den letzten 2 Wochen                                      | Die ganze Zeit | Meistens | Etwas mehr als die Hälfte der Zeit | Etwas weniger als die Hälfte der Zeit | Ab und zu | Zu keinem Zeitpunkt |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------|
| ...war ich froh und guter Laune                              | 5              | 4        | 3                                  | 2                                     | 1         | 0                   |
| ...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt                 | 5              | 4        | 3                                  | 2                                     | 1         | 0                   |
| ...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt                 | 5              | 4        | 3                                  | 2                                     | 1         | 0                   |
| ...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt | 5              | 4        | 3                                  | 2                                     | 1         | 0                   |
| ...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren      | 5              | 4        | 3                                  | 2                                     | 1         | 0                   |

- Bestehende Folgekomplikationen (z. B. schmerzhafte Neuropathie, Fußkomplikationen)
- Häufige, als unkontrollierbar erlebte schwere Hypoglykämien

Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass Frauen mit Diabetes im Vergleich zu Männern in höherem Maße gefährdet sind, an einer Depression zu erkranken.

### Screening im Arzt-Patienten-Gespräch

In einem ersten Schritt des Screenings geht es darum, einen Anfangsverdacht auf Vorliegen einer Depression zu prüfen. Das Ergebnis eines Screenings erlaubt jedoch weder eine Diagnose noch eine Aussage über den Schweregrad einer depressiven Störung.

Sowohl bei einem Screening als auch bei einer weiteren diagnostischen Abklärung einer Depression spielt das Arzt-Patienten-Gespräch eine entscheidende Rolle. Der Arzt sollte daher darauf achten, eine angenehme Gesprächsatmosphäre herzustellen. Als Einstiegsfrage hat sich die Frage nach der Schlafqualität („Schlafen Sie derzeit schlechter als früher?“) bewährt. Ist der Patient bereit, offen über die aktuellen Belastungen und das emotionale Erleben zu sprechen, eignen sich 2 Screening-Fragen [26] für die zuverlässige Entdeckung einer depressiven Problematik (Sensitivität: 97 %, Spezifität: 57 %):

- „Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen häufig niedergeschlagen, hoffnungslos oder depressiv gefühlt?“
- „Haben Sie in den vergangenen 2 Wochen wenig Freude und Interesse an Dingen verspürt, die Ihnen gewöhnlich Freude bereiten?“

Beantwortet der Patient beide Fragen mit „ja“, so sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

### WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden

Der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Tab. 1) stellt eine weitere Möglichkeit für ein Depressionsscreening dar. Das Erfragen von Merkmalen einer positiven Befindlichkeit kann dazu beitragen, dass sich der Patient weniger „psychiatrisiert“ fühlt und die Fragen offener beantworten kann. Mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 65 % [27] ist der WHO-5-Fragebogen ein vergleichbar messgenaues Instrument, das mit 5 Fragen ökonomisch einsetzbar ist und dessen Einsatz von internationalen Diabetes-Leitlinien favorisiert wird [28]. Eine diagnostische Abklärung sollte bei

< 13 von 25 Punkten erfolgen [27]. Die Österreichische Diabetes-Gesellschaft empfiehlt im Positionspapier „Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus“ (2011), dass 1× pro Jahr ein Screening auf Vorliegen einer psychischen Erkrankung durchgeführt werden sollte.

### Diagnostische Kriterien für eine depressive Störung

Die „Depressive Episode“ (ICD-10: F32) ist die häufigste Form einer depressiven Störung beim Menschen mit Diabetes. Bei der Diagnosestellung und der Bestimmung des Schweregrades wird mithilfe eines strukturierten klinischen Interviews das Vorliegen von Leit- und Zusatzsymptomen überprüft. Sowohl die Leit- als auch die Zusatzsymptome müssen für einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen vorliegen.

Zu den Leitsymptomen zählen:

- Depressive Stimmung (Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit)
- Verlust an Interesse bzw. Freude an Tätigkeiten
- Antriebsminderung und rasche Erschöpfbarkeit

Zu den Zusatzsymptomen zählen:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertes Selbstwertgefühl
- Schuldgefühle
- Negative Zukunftsperspektive
- Gedanken an oder erfolgte Selbstverletzung/Suizidhandlung
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

Der Schweregrad einer depressiven Episode wird mithilfe einer festgelegten Anzahl gegebener Leit- und Zusatzsymptome bestimmt (Abb. 3):

- Leichte depressive Episode (ICD-10: F32.0): mindestens 2 Leitsymptome, mindestens 2 Zusatzsymptome
- Mittelgradige depressive Episode (ICD-10: F32.1): mindestens 2 Leitsymptome, mindestens 4 Zusatzsymptome
- Schwere depressive Episode (ICD-10: F32.2): 3 Leitsymptome, mindestens 5 Zusatzsymptome

Bei wiederholtem Auftreten von depressiven Episoden im Sinne einer Chronifizierung spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F33.x), deren Schwere-

grad anhand der gegenwärtigen Episode klassifiziert wird. Zu den anhaltenden affektiven Störungen, die mindestens 2 Jahre bestehen müssen, zählt man die Zykllothymie (ICD-10: F34.0), die durch eine anhaltende Stimmungs labilität und zahlreiche wechselnde Perioden von Depressivität und einer gehobenen Stimmung gekennzeichnet ist. Bei der Dysthymie (ICD-10: F34.1) handelt es sich dagegen um eine chronische depressive Verstimmung. Anhaltende affektive Störungen werden häufig bei Patienten mit persistierend hohen Belastungen, z. B. bestehenden Folgekomplikationen, diagnostiziert.

Als Anpassungsstörung (ICD-10: F43.2) wird eine depressiv-ängstliche Symptomatik als Reaktion auf ein belastendes Ereignis bezeichnet. Vielfach reagieren Patienten nach Diagnosestellung, einer schweren Hypoglykämie oder dem Erleben erster Symptome von Folgekomplikation mit einer Anpassungsstörung, die sich als

- kurze depressive Reaktion (< 1 Monat, ICD-10: F43.20),
- längere depressive Reaktion (bis 2 Jahre, ICD-10: F43.21) oder
- Angst und Depression gemischt (ICD-10: F43.22) manifestieren kann.

### Depression, komorbide Erkrankungen und Suizidalität

Patienten mit einer Depression leiden vielfach an weiteren psychischen Komorbiditäten, vor allem Angst- und Essstörungen und weiteren Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen. Innerhalb der Diagnostik von depressiven Störungen sollte daher das Vorliegen weiterer psychischer Erkrankungen überprüft werden.

Depressionen sind mit einem stark erhöhten Suizidrisiko assoziiert [29]. Nach einer schwedischen Studie liegt bei etwa 60 % aller Suizide eine Depression zugrunde [30]. Da bei Menschen mit Diabetes sowohl von einem erhöhten Depressionsrisiko als auch von einer erhöhten Suizidalität auszugehen ist, sollte bei wiederkehrenden schweren Hypoglykämien oder Ketoazidosen kritisch geprüft werden, ob ihnen nicht eine bisher nicht entdeckte Depression oder gar autoaggressives suizidales Verhalten zugrunde liegt.

### Differenzialdiagnostik

Depressive Symptome können im Rahmen von Persönlichkeitsstörungen (ICD-10: F6.x), posttraumatischen Belastungsstörungen (ICD-10: F43.1) oder schizoaffektiven Störungen (ICD-10: F25.x) auftreten und sind daher von der Symptomatik bei depressiven Erkrankungen abzugrenzen. Darüber hinaus können depressive Symptome auch bei hirnanorganischen Syndromen, aber auch bei endokrinologischen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems auftreten. Weiterhin kann sich eine depressive Symptomatik auch bei Mangelernährung, nach Infektionen, Intoxikationen und nach Einnahme von Medikamenten und psychotropen Substanzen entwickeln.

### ■ Besonderheiten in der Therapie von depressiven Diabetes-Patienten

#### Psychosomatische Grundversorgung

Bei Patienten, die nicht mäßig depressiv und nicht akut suizidal gefährdet sind, sollte der betreuende Arzt im Rahmen ei-

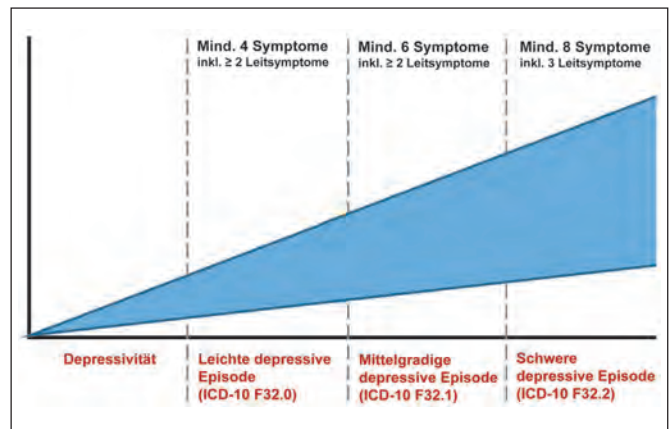


Abbildung 3: Diagnostik: Depressive Episode (ICD-10: F32.0)

ner psychosomatischen Grundversorgung die Behandlung beider Erkrankungen mit dem Ziel der Reduktion der depressiven Symptomatik durchführen und koordinieren.

Antriebsmangel und Konzentrationsstörungen tragen bei Betroffenen vielfach zu einer Vernachlässigung der Umsetzung der Diabetes-Behandlung im Alltag bei. Vor dem Hintergrund des reduzierten Selbstwertgefühls des Patienten ist es hilfreich, das Krankheitsverhalten des depressiven Patienten zu akzeptieren, trotz Nicht-Erreichen von Therapiezielen keine Vorwürfe zu formulieren und ihn von Schuld- und Versagensgefühlen zu entlasten. Der Arzt sollte in einfühlsamen und wertschätzenden Worten dem Patienten die Wechselwirkungen zwischen dem Diabetes und der Depression aufzeigen und dabei insbesondere die diabetesbezogenen Belastungen thematisieren, welche die depressive Symptomatik verstärken und aufrechterhalten können. Im Hinblick auf die eingeschränkten motivationalen Ressourcen des Patienten kann es ratsam sein, gemeinsam mit dem Patienten entlastende Lösungen zu suchen und vorübergehend moderatere Therapieziele zu formulieren, welche der Patient auch unter den erschwerenden Bedingungen einer Depression erreichen kann. Insgesamt kommt es in der Arzt-Patient-Beziehung darauf an, den Patienten einerseits vor Überforderung und weiteren Misserfolgs- und Versagenserlebnissen zu schützen, ihn aber dennoch zu niederschwelligen Aktivitäten zu motivieren, um mit kleinen Erfolgserlebnissen das reduzierte Selbstwertgefühl zu stärken. Es kann sinnvoll sein, gemeinsam mit dem Patienten eine hilfreiche Tagesstruktur zu klären und ihn hierbei zu regelmäßiger moderater Bewegung zu aktivieren. Darüber hinaus ist es ratsam, engmaschige Termine (in 14-tägigem Abstand) zu vereinbaren, um dem Patienten Behandlungsfortschritte zeitnah rückmelden zu können und gegebenenfalls die Therapie zu modifizieren. Weiterhin ist zu empfehlen, die Unterstützung durch Angehörige zu fördern.

Nach vorliegenden Studienergebnissen kann die regelmäßige Teilnahme an einem selbstmanagementorientierten aktivierenden Diabetes-Schulungsprogramm zu einer Verbesserung der Stimmungslage Betroffener und zur Prophylaxe einer klinischen depressiven Störung beitragen [31].

#### Psychotherapie

Liegt eine depressive Symptomatik mittleren Schweregrades vor oder bewirkt die psychosomatische Grundversorgung kei-

ne Besserung, ist die Initialisierung einer Psychotherapie durch einen ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten indiziert. Sie bietet die Möglichkeit, den Einfluss diabetesbezogener Belastungen auf die Ausprägung der depressiven Symptomatik zu thematisieren und gemeinsam mit dem Patienten lösungsorientierte und entlastende Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Aus diesem Grunde ist zu empfehlen, dass der Therapeut auf Erfahrungen und Kenntnisse zur Diabetes-Behandlung zurückgreifen kann. Die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie bei Menschen mit Diabetes, die an einer Depression erkrankt sind, konnte in einer randomisierten kontrollierten Psychotherapiestudie der Arbeitsgruppe um Lustman [32] belegt werden. In der Düsseldorfer Psychotherapiestudie der Arbeitsgruppe um Didjurgit [33], in welcher die Behandlung von Typ-1-Diabetikern mit Folgeerkrankungen und einer Anpassungsstörung (ICD-10: F43.2) überprüft wurde, konnte mithilfe einer 8-stündigen Psychotherapie sowohl die Intensität der psychosozialen Belastung reduziert als auch der HbA<sub>1c</sub> klinisch bedeutsam gesenkt werden.

### Medikamentöse Therapie

Bei Diabetes-Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren depressiven Störung konnte die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung mit Antidepressiva belegt werden [34]. Allerdings ist bei der Wahl des Antidepressivums das jeweilige Nebenwirkungsprofil zu beachten. Mögliche Nebenwirkungen betreffen das Risiko einer Gewichtszunahme, Effekte auf die Blutglukose sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Bei der antidepressiven Behandlung von Menschen mit Diabetes besteht eine gute Evidenz für den Einsatz von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [34]. Sie sollten gegenüber trizyklischen Antidepressiva bevorzugt werden, da letztere eine Gewichtszunahme sowie negative Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel begünstigen [35].

Nach dem aktuellen Kenntnisstand existieren keine gesicherten Kriterien zur differenziellen Indikation einer pharmakologischen oder psychotherapeutischen Depressionsbehandlung. In jedem Fall sollte der Patient über die Gestaltung und Wirkweise beider Therapieformen informiert und seine Präferenz bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

### Integrierte Versorgung

Die hohe Prävalenz von depressiven Störungen einerseits und die limitierten Kapazitäten in der primärärztlichen und psychotherapeutischen Versorgung andererseits machen es notwendig, neue Modelle für eine bedarfsgerechte Versorgung von depressiven Diabetes-Patienten zu entwickeln. Ein solches Modell nach dem „Stepped-care“-Ansatz bei der Behandlung von Depressivität/Depression beinhaltet die Standardversorgung, Beratung, eine antidepressive psychopharmakologische Behandlung sowie psychotherapeutische Maßnahmen. Patienten, deren Depressivität sich nach einer definierten Zeit nicht reduziert, wechseln nach einem festgelegten Behandlungsalgorithmus in eine intensiviertere Therapieform. In der Pathway-Studie der Arbeitsgruppe um Katon et al. [36] wurde im primärärztlichen Bereich die Standardversorgung depressiver Typ-2-Diabetiker gegen ein „case management“ durch eine Krankenschwester getestet, die aus einer intensi-

vierten Beratung, Unterstützung bei einer optimierten leitliniengerechten Pharmakotherapie, einem Problemlösetraining und telefonischer Betreuung bestand. Im Vergleich zur Standardversorgung kam es im Untersuchungsarm zu einer signifikanten Abnahme der depressiven Symptomatik (61 depressionsfreie Tage pro Jahr mehr als in der Kontrollgruppe) sowie nach 2 Jahren zu einer Einsparung an Therapiekosten. Im Rahmen der PROSPECT-Studie konnte belegt werden, dass mithilfe der Betreuung älterer depressiver Diabetes-Patienten durch einen „depression care manager“ die Sterblichkeit signifikant gesenkt werden konnte [37].

### Relevanz für die Praxis

- Depressive Störungen kommen bei Menschen mit Diabetes etwa doppelt so häufig vor im Vergleich zur Normalbevölkerung.
- Diabetes-Patienten mit einer Depression weisen eine beeinträchtigte Lebensqualität, eine schlechtere glykämische Kontrolle sowie ein erhöhtes Folgeerkrankungs- und Mortalitätsrisiko auf. Einer reduzierten Therapieadhärenz stehen stark ansteigende Behandlungskosten bei Vorliegen einer komorbiden Depression gegenüber.
- Aufgrund der Bedeutsamkeit depressiver Symptome als Barriere für das Selbstbehandlungsverhalten sowie deren Auswirkungen auf die Prognose und Lebensqualität sollte 1× im Jahr ein routinemäßiges Screening auf Vorliegen einer Depression erfolgen.
- Bei der pharmakologischen Therapie sollte im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil eine Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern gegenüber dem Einsatz von trizyklischen Antidepressiva präferiert werden.
- Psychotherapeutische Maßnahmen sind geeignet, die diabetesbezogenen Belastungen zu reduzieren, Problemlösekompetenzen von Betroffenen zu stärken, die Stimmungslage zu verbessern und der Genese einer klinischen Depression oder deren Chronifizierung vorzubeugen.
- In der hausärztlichen Versorgung sollten erste Ansätze einer niederschweligen, bedarfsgerechten und individualisierten Betreuung erprobt und weiterentwickelt werden.

### Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

1. Bach M, Geretsegger C, Gößler R, et al. (eds). Antidepressive Therapie bei somatischen Erkrankungen, Konsensus Statement – State of the art 2010. Clinicum neuropsych 2010 (Sonderausgabe).
2. Jacobi F, Wittchen HU, Höflich C, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med 2004; 34: 597–611.
3. Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB, et al. Depressed adolescents grown up. JAMA 1999; 281: 1707–13.
4. Anderson RJ, Freedland KF, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. Diab Care 2001; 24: 1069–78.
5. Kruse J, Schmitz N, Thfeld W. On the association between diabetes and mental disorders in a community sample. Diab Care 2003; 26: 1841–6.
6. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. Diab Med 2005; 22: 293–300.
7. Moussavi S, Chatterij S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases and decrements

in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851–8.

8. Egede LE. Diabetes, major depression and functional disabilities among US adults. *Diab Care* 2004; 27: 421–8.

9. von Korff M, Katon WJ, Lin EH, et al. Work disability among individuals with diabetes. *Diab Care* 2005; 28: 1326–32.

10. Lustman PJ, de Groot M, Anderson RJ, et al. Depression and poor glycemic control. *Diab Care* 2001; 23: 934–42.

11. Richardson LK, Egede LE, Mueller M, et al. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 509–14.

12. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Ass, Hillsdale, 1988.

13. de Groot M, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63: 619–30.

14. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diab Care* 2003; 26: 2822–8.

15. Kruse J, Petrak F, Herpertz S, et al. Diabetes mellitus and Depression – eine lebensbedrohliche Interaktion. *Z Psychosom Med Psychother* 2006; 52: 289–309.

16. Gonzales JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diab Care* 2006; 31: 2398–403.

17. Ciechanowski PS, Wayne MPH, Katon WJ, et al. Depression and diabetes. Impact of depressive symptoms on adherence, function and costs. *Arch Int Med* 2000; 160: 3278–85.

18. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia* 2006; 49: 469–77.

19. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837–45.

20. Kivimäki M, Lawlor DA, Singh-Manoux A, et al. Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3765.

21. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11696–701.

22. Mead GE, Morley W, Campbell P, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD004366.

23. Andersohn F, Schade R, Suissa S, et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 591–8.

24. Nabe K, Nomura K, Ikeda H, et al. Depression is a component of the metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2008; 4: 79–83.

25. Rubin RR, Ciechanowski PS, Egede LE, et al. Recognizing and treating depression in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 119–25.

26. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *Gen Intern Med* 1997; 12: 439–45.

27. Henkel V, Mergl R, Schütze M, et al. Früherkennung depressiver Störungen in der Primärversorgung. *PsychoNeuro* 2003; 29: 35–9.

28. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guidelines for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels, 2005.

29. Nemeroff CB, Bampton MT, Berher J. The depressed suicidal patient. Assessment and treatment. *Ann NY Acad Sci* 2001; 932: 1–23.

30. Skogman K, Alsén M, Ojehagen A. Sex differences in risk factors for suicide after attempted suicide – a follow-up study of 1052 suicide attempters. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 113–20.

31. Peyrot M, Rubin RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 448–52.

32. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 613–21.

33. Didjurgeit U, Kruse J, Schmitz N, et al. A time-limited problem oriented psychotherapeutic intervention in type 1 diabetic

patients with complications: A randomised controlled trial. *Diab Med* 2002; 19: 814–21.

34. Herpertz S, Petrak F, Albus C, et al. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG: Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diab Stoffw* 2003; 12: 35–58.

35. Himmerich H, Pollmächer T, Schaaf L. Affektive Störungen bei Diabetes: Bessern Antidepressiva die Blutzuckereinstellung? *MMW Fortschr Med* 2006; 29: 37–40.

36. Katon WJ, von Korff M, Lin EH, et al. The Pathway Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1042–9.

37. Bogner HR, Morales KH, Post EP, et al. Diabetes, depression and death. A randomized controlled trial of depression treatment program for adults based in primary care (PROSPECT). *Diab Care* 2007; 30: 3005–10.

### Dipl.-Psych. Berthold Maier

Studium der Psychologie an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg mit den Schwerpunkten Klinische Psychologie und Verhaltensmodifikation. Seit 1997 Mitarbeiter am Diabetes Zentrum Bad Mergentheim sowie am Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FDAM), seit 2000 Psychologischer Psychotherapeut, Fachpsychologe Diabetes (DDG).

Arbeits- und Forschungsschwerpunkte: Entwicklung, Evaluation und Implementierung von Schulungs- und Behandlungsprogrammen für Menschen mit Diabetes; Hypoglykämie, Neuropathie, Prävention, Depression.



TYP-2-DIABETES-THERAPIE

# DURCHBRUCH DER INSULINRESISTENZ

MIT DEM GLITAZON. EGAL OB FIX ODER FREI!

actos<sup>®</sup>  
pioglitazon

Der Insulinsensitizer – freie Kombination.

competact<sup>™</sup>  
pioglitazon HCl + metformin HCl

Der Insulinsensitizer – fixe Kombination.

# Der Calcium-sensing Rezeptor

E. Kallay

Aus dem Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Medizinische Universität Wien

Eigentlich ist dieser Titel irreführend, da der Calcium-sensing Rezeptor (CaSR) weder ein Hormon noch einen Hormonrezeptor darstellt. Allerdings ermöglicht der CaSR durch seine Präsenz in jenen Geweben, die an der Regulation der Kalziumhomöostase beteiligt sind, dass Kalziumionen (als klassische Botenstoffe), wie andere kalziotrope Hormone, ihre Wirkung entfalten können.

## ■ Geschichte

Die Kalziumkonzentration im Serum (2,2–2,65 mmol/l) soll in ganz engen Grenzen gehalten werden und unterliegt einem sehr genauen Überwachungsmechanismus. Daher lag schon früher die Vermutung nahe, dass die Zelle über einen Mechanismus zur Erkennung feinsten Schwankungen des Serum-Kalziumspiegels verfügen muss. 1993 gelang es E. M. Brown, aus bovinen Parathyreoideazellen einen Rezeptor zu klonieren, der den Serum-Kalziumspiegel misst – den extrazellulären Calcium-sensing Rezeptor (CaSR) [1]. Der CaSR fungiert als zentraler Regulator der Kalziumhomöostase und findet sich deshalb in allen an der Kalziumregulation beteiligten Geweben: Nebenschilddrüse, C-Zellen der Schilddrüse, Niere, Knochen und Dünndarm. Keimbahnmutationen des Rezeptors resultieren in unterschiedlichen Krankheitsbildern (OMIM 601199), wie der durch aktivierende Mutationen verursachten, autosomal dominanten Hypokalzämie (ADH) oder der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH), die, wie auch der schwere, neonatale primäre Hyperparathyroidismus, durch inaktivierende Mutationen ausgelöst wird.

Dieser Rezeptor hat die einzigartige Fähigkeit, feinste Schwankungen der extrazellulären Kalziumkonzentration zu erkennen und durch unterschiedliche Signalwege, spezifisch für bestimmte Gewebe und Liganden, zu übermitteln. In diesem Zusammenhang ist von großer Bedeutung, dass Kalzium nicht der einzige Ligand des CaSR ist: Außer  $\text{Ca}^{++}$  sind sowohl andere Kationen (wie  $\text{Ba}^{++}$ ,  $\text{Gd}^{+++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) als auch verschiedene Eiweißstoffe (Poly-L-Arginin, Amyloid- $\beta$ -Peptid, Polyamine) oder Antibiotika (Neomycin) in der Lage, den Rezeptor zu aktivieren.

## ■ Struktur

Der CaSR gehört der Gruppe C der Familie der G-Proteinkoppelten Rezeptoren (GPCR) an. Das Protein besteht aus einer großen extrazellulären Domäne, welche für die Ligandenbindung verantwortlich ist, aus 7 transmembranären Schleifen und aus der intrazellulären Domäne [2].

Das 45 kb umfassende humane CaSR-Gen befindet sich auf dem Chromosom 3p13.3-21 [3] und ist in 7 Exons organisiert.

Die Exons 2–6 und das 5'-Ende von Exon 7 kodieren die extrazelluläre Domäne des Rezeptors, der Rest von Exon 7 kodiert den transmembranären und intrazellulären Anteil des 118 kD großen, aus 1078 Aminosäuren bestehenden Moleküls.

Als multifunktionaler Rezeptor reguliert der CaSR eine sehr breite Palette biologischer Prozesse, wie Ionentransport, Sekretion von PTH, Calcitonin und verschiedenen entero-endokrinen Hormonen. Ebenso hat er eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Kontrolle der Zellproliferation, der Differenzierung, Chemotaxis und des programmierten Zelltodes, der Apoptose. Diese Vielfalt an Aktivitäten wird dadurch erreicht, dass der CaSR liganden- und gewebespezifisch an unterschiedliche G-Proteine ( $\text{G}_{q/11}$ ,  $\text{G}_{i/o}$  oder  $\text{G}_{12/13}$ ) bindet und dadurch viele verschiedene Signalwege induziert und regulieren kann (Abb. 1). Die Aktivierung von  $\text{G}_i$ -Proteinen führt zur Hemmung der Adenylatzyklase, wohingegen Bindung an  $\text{G}_q$ -Proteine über Phospholipase C (PLC) und Inositoltrisphosphat ( $\text{IP}_3$ ), zur Erhöhung der Kalziumkonzentration in der Zelle führt und über eine Aktivierung der Phospholipase  $\text{A}_2$  die Arachidonsäureproduktion stimuliert.

Der CaSR kann weiters unterschiedliche Signalwege, welche durch Mitogen-aktivierte Proteinkinasen vermittelt werden, stimulieren und damit wichtige zelluläre Prozesse steuern. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass der CaSR in Brustkrebszellen vorzugsweise  $\text{G}_s$ -Proteine bindet, während in gesunden Brustzellen die Bindung an  $\text{G}_i$ -Proteine erfolgt [4].

## ■ Die Rolle des CaSR in der Regulation der Kalziumhomöostase

Die physiologische Funktion des CaSR ist die Regulation der Kalziumhomöostase. Aktivierung des CaSR in der Nebenschilddrüse durch einen Anstieg von Serum-Kalzium hemmt die Freisetzung und Synthese von Parathormon (PTH) und fördert die Sekretion von Calcitonin – umgekehrt steigert Hypokalzämie die PTH-Sekretion. Das Parathormon stimuliert einerseits die  $\text{Ca}^{++}$ -Freisetzung aus dem Knochen und reguliert andererseits die intestinale  $\text{Ca}^{++}$ -Absorption durch Steigerung der 1,25-Dihydroxyvitamin- $\text{D}_3$ -Synthese in der Niere.

In der Niere führt die Aktivierung des Rezeptors zur Hemmung der Rückresorption von  $\text{Ca}^{++}$  aus dem Ultrafiltrat. Überdies reguliert der CaSR die Rückresorption von NaCl, moduliert die Wirkung der kalziotropen Hormone und steuert die Renin-Sekretion [5].

Im Knochen wird der CaSR sowohl in Osteoblasten als auch in Osteozyten und Osteoklasten exprimiert und ist in diverse

Aspekte der Knochenbildung, wie Osteoblasten-Differenzierung, Proliferation und Mineralisierung [6] involviert.

## ■ Relevanz des CaSR in der Pathophysiologie der Kalziumhomöostase

Bei Dysfunktion des CaSR kommt es zur Störung der Kalziumhomöostase. Eine Vielzahl von Mutationen, die entweder zur Hyperkalzämie („Loss-of-function“-Mutationen) oder Hypokalzämie („Gain-of-function“-Mutationen) führen, wurde identifiziert und in einer Online-Datenbank aufgelistet (<http://www.casrdb.mcgill.ca/>).

Die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH), eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, gekennzeichnet durch milde Hyperkalzämie bei relativer Hypokalziurie, wird durch heterozygote „Loss-of-function“-Mutationen des CaSR-Gens verursacht. Die Differenzialdiagnose FHH versus primärer Hyperparathyroidismus (pHPT) ist aus therapeutischer Sicht wichtig, da Patienten mit FHH nicht von einer Parathyroidektomie profitieren. Eine komplette Ausschaltung der Rezeptorfunktion durch homozygote Mutationen des CaSR führt zu schwerem neonatalem Hyperparathyroidismus (NSHPT), der im Gegensatz zur FHH jedoch äußerst selten beobachtet wird.

Die autosomal dominante Hypokalzämie (ADH), gekennzeichnet durch milde Hypokalzämie bei relativer Hyperkalziurie und durch deutlich niedrigere PTH-Spiegel, wird

durch aktivierende („Gain-of-function“-) Mutationen des CaSR verursacht. Dem Subtyp V des Bartter-Syndroms, der auch durch Hypokalzämie charakterisiert ist, liegen ebenfalls aktivierende Mutationen des CaSR-Gens zugrunde [7].

Von Bedeutung ist die Rolle des CaSR auch beim primären und sekundären Hyperparathyroidismus, der durch Hyperplasie und Adenome (sehr selten Adenokarzinome) der Parathyreoidea verursacht wird. In diesen Patienten wird eine Rechtsverschiebung des Kalzium-„set point“ beschrieben; darüber hinaus ist in vielen Fällen auch die Expression des CaSR vermindert [8]. Im Großteil dieser Patienten sind keine Keimbahnmutationen des CaSR detektierbar, es gibt jedoch Genvarianten (Polymorphismen), die die Kalziumausscheidung, den Parathormon-Stoffwechsel, die Bildung von Nierensteinen und damit die Ausprägung der Erkrankung beeinflussen [9].

Dem sekundären Hyperparathyroidismus (sHPT) liegt meistens eine chronische Niereninsuffizienz zugrunde. In einem komplizierten multifaktoriellen Prozess kommt es durch eine reduzierte renale Phosphatausscheidung zu verminderter Kalziumabsorption, gesteigerter PTH-Sekretion und einer Hyperplasie der Epithelkörperchen. Die Hyperplasie der Nebenschilddrüse ist oft vom Abfall der CaSR-Expression begleitet. Allosterische Aktivatoren des CaSR (z. B. Cinacalcet HCl), werden mit Erfolg für die Behandlung des sHPT in Patienten mit Niereninsuffizienz, primärem Hyperparathyroidismus und vor allem bei Parathyroideakarzinomen eingesetzt.

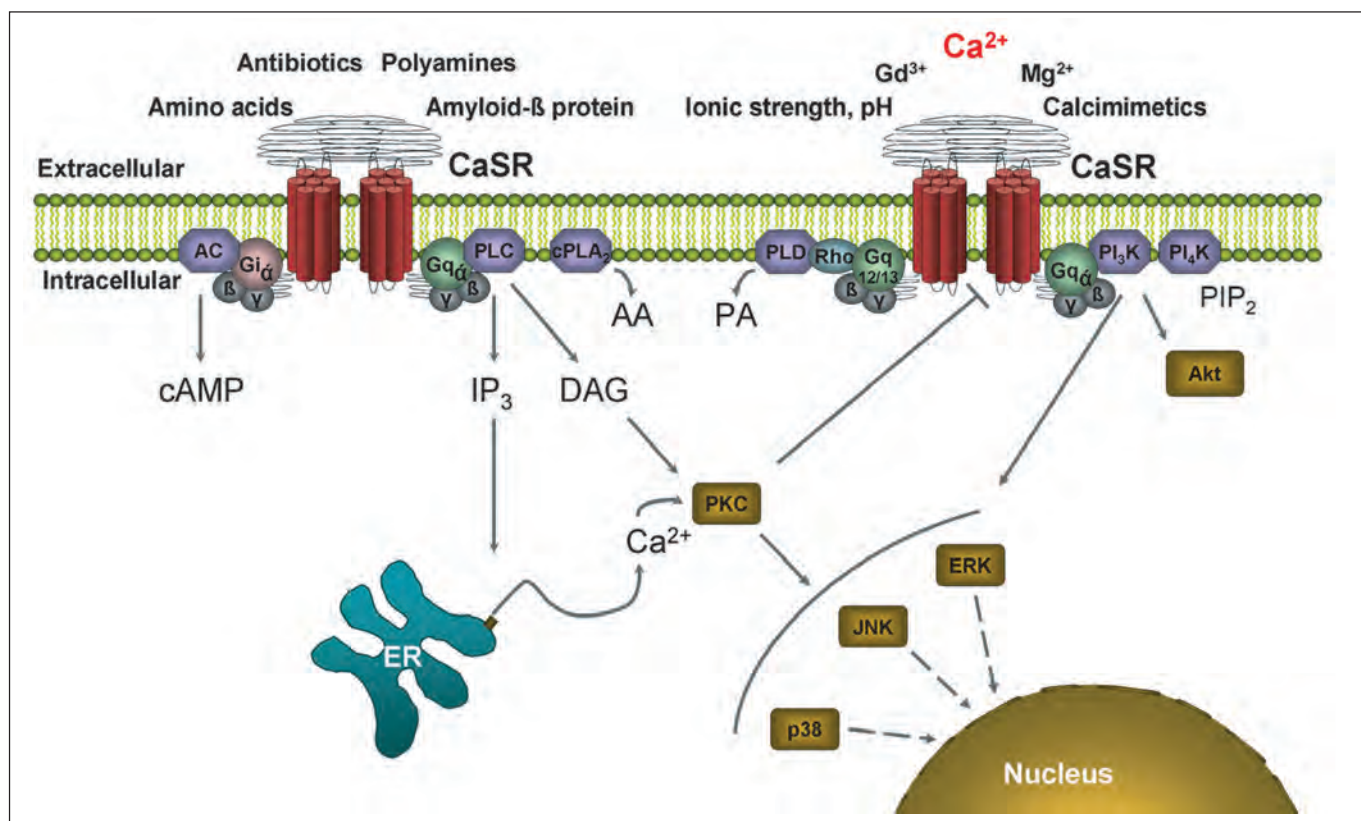


**Abbildung 1:** Signalwege über den Calcium-sensing Rezeptor (CaSR).

cAMP: zyklisches Adenosin-Monophosphat; AC: Adenylatzyklase; Rho: Rho-GTPasen; IP<sub>3</sub>: Inositol-Trisphosphat; DAG: Diacylglycerol; PIP<sub>2</sub>: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; AA: Arachidonsäure; PA: Phosphatidinsäure; PLC: Phospholipase C; PLD: Phospholipase D; PKC: Proteinkinase C; JNK: c-Jun N-terminal-Kinase; ERK: Extracellular signal regulated Kinase; Akt: Proteinkinase B; PI<sub>3</sub>K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; ER: endoplasmatisches Retikulum

## ■ Der CaSR außerhalb der Kalziumhomöostase

Der CaSR ist im Menschen ubiquitär exprimiert und wurde sowohl im gesunden Gewebe (Haut, Herz-Kreislauf-System, Gehirn, Pankreas und Gastrointestinaltrakt) als auch in verschiedenen Tumoren nachgewiesen [10]. Entlang des gesamten Gastrointestinaltraktes, von den Geschmacksknospen in der Zunge bis zum Dickdarm exprimiert, beteiligt sich der CaSR im „Nährstoff-Sensing“, reguliert die Freisetzung verschiedener gastrointestinaler Hormone (Gastrin, Cholecystokinin), hemmt die Flüssigkeitssekretion und stimuliert die Zelldifferenzierung. Außerdem ist der CaSR auch an Reproduktion und embryonaler Entwicklung beteiligt, wo er unter anderem in der Plazenta den  $\text{Ca}^{++}$ -Transport von der Mutter zum Fötus [11] reguliert.

Der CaSR ist, wie oben bereits angeführt, nicht nur in die Kalziumhomöostase, sondern auch in verschiedenste andere zelluläre Prozesse maßgeblich involviert:

1. Unterstützung der Knochenbildung durch Förderung der Osteoblastendifferenzierung
2. Hemmung der Zellteilung und Steigerung der Differenzierung intestinaler Epithelzellen durch Hemmung des Wnt-Signalweges
3. Öffnung  $\text{Ca}^{++}$ -sensitiver Kaliumkanäle in vaskulären Endothelzellen
4. Regulation der Kardiomyozyten-Funktion durch  $\text{IP}_3$ -abhängige Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration

Bei Dysfunktion des CaSR kommt also nicht nur die Regulation der Kalziumhomöostase aus dem Gleichgewicht, sondern mangelhafte Knochenbildung, Herzfunktionsstörungen oder erhöhte Tumorprogression können als Folge auftreten.

Rezente Daten weisen darauf hin, dass die Expression des CaSR in manchen Tumoren (Parathyroidea, Kolon) verloren geht. Während der CaSR in diesen Geweben die Funktion eines Tumorsuppressors innezuhaben scheint, lassen neueste Erkenntnisse darauf schließen, dass der gleiche Rezeptor im Brust- und Prostatagewebe die Rolle eines Onkogens hat. Diese Hypothese wird von der Beobachtung abgeleitet, dass hochmetastasierende Brust- und Prostatakrebszellen mehr CaSR exprimieren als die gesunden Zellen der entsprechenden Gewebe. Es wurde gezeigt, dass die Aktivierung des CaSR in manchen Mamma- und Prostatakarzinomzellen zur Freisetzung eines parathormonähnlichen Proteins („Parathormon-related Protein“ [PTHrP]) führt, das maßgeblich an der Ausbildung der Tumorhyperkalzämie beteiligt ist. Zurzeit wird vermutet, dass PTHrP auch in der von Brust- und

Prostatakrebszellen ausgehenden Knochenmetastasierung eine wichtige Rolle spielt.

Auf die Relevanz des CaSR bei Pankreatitis, bei Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen und Bluthochdruck, bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen (Morbus Alzheimer) wird hier nicht eingegangen, da diesbezüglich erst kürzlich detaillierter berichtet wurde [9].

## ■ Zusammenfassung und Ausblick

Der CaSR ist ein molekularer Sensor für freies ionisiertes Kalzium und spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Kalziumhomöostase. In vielen verschiedenen Geweben exprimiert, ist der CaSR an der Steuerung einer Vielzahl unterschiedlichster zellulärer Prozesse einschließlich Proliferation und Differenzierung involviert, wodurch seine Dysfunktion weitreichende Effekte nach sich zieht.

Für die Zukunft ist zu hoffen, dass die Aufklärung und Charakterisierung seiner ligandenspezifischen Wirkungsmechanismen neue, ungeahnte therapeutische Möglichkeiten für allosterische Aktivatoren und Inhibitoren des CaSR eröffnen.

### Literatur:

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
2. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995; 270: 12919–25.
3. Janicic N, Soliman E, Pausova Z, et al. Mapping of the calcium-sensing receptor gene (CASR) to human chromosome 3q13.3–21 by fluorescence in situ hybridization, and localization to rat chromosome 11 and mouse chromosome 16. *Mamm Genome* 1995; 6: 798–801.
4. Mamillapalli R, VanHouten J, Zawalich W, et al. Switching of G-protein usage by the calcium-sensing receptor reverses its effect on parathyroid hormone-related protein secretion in normal versus malignant breast cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 24435–47.
5. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing

- receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485–F499.
6. Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal* 2008; 1: ra1.
7. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium* 2004; 35: 275–82.
8. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, et al. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 339–48.
9. Ward BK, Magno AL, Walsh JP, et al. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clin Biochem* 2012; 45: 943–53.
10. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239–97.
11. Riccardi D, Kemp PJ. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease. *Ann Rev Physiol* 2012; 74: 271–97.

### Korrespondenzadresse:

Assoc.-Prof. Univ.-Doz. Mag. Dr. Enikő Kallay  
 Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung  
 Medizinische Universität Wien  
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
 E-Mail: enikoe.kallay@meduniwien.ac.at

# Kinderleicht und einfach groß!

## Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie und Ihre Patienten.

### Der DIGITALE: HumatroPen 3

- Einer für alle 3 Ampullen
- Selbstkontrolle beim Einschalten
- Entlüftungserinnerung
- Injektionscountdown



### Der ANALOGE: HumatroPen 6, 12, 24 mg

- Patientengerecht
- Sanfte Injektion
- Sehr flexibel
- 60 feinste Dosierschritte / Pen

*Lilly*

Antworten, auf die es ankommt.



**Humatrope®**  
somatropin

## ■ Hyperprolactinemia-Induced Ovarian Acyclicity Is Reversed by Kisspeptin Administration

Sonigo C, et al. *J Clin Invest* 2012; 122: 3791–5.

### Abstract

*Hyperprolactinemia is the most common cause of hypogonadotropic anovulation and is one of the leading causes of infertility in women aged 25–34. Hyperprolactinemia has been proposed to block ovulation through inhibition of GnRH release. Kisspeptin neurons, which express prolactin receptors, were recently identified as major regulators of GnRH neurons. To mimic the human pathology of anovulation, we continuously infused female mice with prolactin. Our studies demonstrated that hyperprolactinemia in mice induced anovulation, reduced GnRH and gonadotropin secretion, and diminished kisspeptin expression. Kisspeptin administration restored gonadotropin secretion and ovarian cyclicity, suggesting that kisspeptin neurons play a major role in hyperprolactinemic anovulation. Our studies indicate that administration of kisspeptin may serve as an alternative therapeutic approach to restore the fertility of hyperprolactinemic women who are resistant or intolerant to dopamine agonists.*

Prolaktinproduzierende Adenome sind die häufigsten endokrin aktiven Hypophysenadenome. Bei prämenopausalen Frauen finden sich meist Mikroadenome (< 10 mm), die aufgrund der typischen Symptome (Amenorrhö, Galaktorrhö und Infertilität) entdeckt werden. Der Hypogonadismus ist die Folge einer Suppression der Gonadotropin- (LH- und FSH-) Sekretion und tritt auch bei Männern auf. Die am häufigsten verschriebene Therapie ist eine Behandlung mit Dopaminagonisten, die in > 90 % nicht nur zu einer Normalisierung der Prolaktinsekretion, sondern auch zu einer Verkleinerung des Tumors führt.

Der Mechanismus der prolaktinvermittelten Hemmung der hypophysären Gonadotropinfreisetzung ist bisher nicht völlig geklärt. Prolaktin könnte direkt auf „gonadotropin-releasing hormone-“ (GnRH-) produzierende Neurone im Hypothalamus wirken oder indirekt über andere afferente Neurone die GnRH-Freisetzung steuern.

In der hier vorgestellten Arbeit wurde dieser Mechanismus mithilfe eines Mausmodells untersucht. Eine kontinuierliche Prolaktininfusion führte wie erwartet zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus mit niedrigen FSH- und LH-Konzentrationen. Das Neuropeptid Kisspeptin ist seit einigen Jahren für seine potente Stimulation der GnRH-Sekretion bekannt und spielt sowohl bei der Pubertät als auch bei der Regulation des Zyklus eine wichtige Rolle. Kisspeptin wird im Nucleus arcuatus (der die negative Rückkoppelung von Östrogen und Testosteron auf die GnRH-Sekretion vermittelt) und im anteroventralen periventriculären Nucleus (der zur

Zeit der Ovulation die östrogenvermittelte Steigerung der GnRH-Freisetzung steuert) produziert.

Im Mausmodell führten erhöhte Prolaktinkonzentrationen im Blut zu einer Hemmung der Bildung von Kisspeptin im Hypothalamus, was eine wichtige Rolle von Kisspeptin in der Vermittlung der Hyperprolaktinämie-vermittelten Anovulation nahelegt. Eine Behandlung mittels täglicher Kisspeptin-Injektionen war ausreichend, um normale ovulatorische Zyklen wiederherzustellen.

### Relevanz für die Praxis

Eine verminderte Bildung von Kisspeptin spielt eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der prolaktininduzierten Amenorrhö, wobei die im Mausmodell nachgewiesene Wirksamkeit einer therapeutischen Verabreichung dieses Peptids in Zukunft neue therapeutische Optionen eröffnen könnte.

## ■ Adipocyte Iron Regulates Adiponectin and Insulin Sensitivity

Gabrielsen JS, et al. *J Clin Invest* 2012; 122: 3529–40.

### Abstract

*Iron overload is associated with increased diabetes risk. We therefore investigated the effect of iron on adiponectin, an insulin-sensitizing adipokine that is decreased in diabetic patients. In humans, normal-range serum ferritin levels were inversely associated with adiponectin, independent of inflammation. Ferritin was increased and adiponectin was decreased in type 2 diabetic and in obese diabetic subjects compared with those in equally obese individuals without metabolic syndrome. Mice fed a high-iron diet and cultured adipocytes treated with iron exhibited decreased adiponectin mRNA and protein. We found that iron negatively regulated adiponectin transcription via FOXO1-mediated repression. Further, loss of the adipocyte iron export channel, ferroportin, in mice resulted in adipocyte iron loading, decreased adiponectin, and insulin resistance. Conversely, organismal iron overload and increased adipocyte ferroportin expression because of hemochromatosis are associated with decreased adipocyte iron, increased adiponectin, improved glucose tolerance, and increased insulin sensitivity. Phlebotomy of humans with impaired glucose tolerance and ferritin values in the highest quartile of normal increased adiponectin and improved glucose tolerance. These findings demonstrate a causal role for iron as a risk factor for metabolic syndrome and a role for adipocytes in modulating metabolism through adiponectin in response to iron stores.*

Eine Assoziation zwischen erhöhten Eisenspeichern und metabolischen Erkrankungen einschließlich Insulinresistenz,

Typ-2-Diabetes, Gestationsdiabetes, Prädiabetes, Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen ist schon seit > 10 Jahren mehrfach beschrieben worden. Die zugrunde liegenden Mechanismen waren bisher jedoch unklar. Die Ferritin-Konzentration im Serum ist der wesentliche Marker für die Eisenspeicher des Körpers. Da es sich um ein Akute-Phase-Protein handelt, könnten erhöhte Ferritinkonzentrationen auch ein Ausdruck der inflammatorischen Komponente des metabolischen Syndroms sein. Andererseits legen Berichte über eine Senkung der Blutglukosekonzentrationen durch Aderlässe eine direkte kausale Rolle vermehrter Eisenspeicher bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus nahe.

Die hier vorgestellte Arbeit hat umfassend die Hypothese untersucht, dass eine Eisenüberladung über eine Senkung der Adiponektin-Sekretion zu Insulinresistenz führt. Die schon zuvor beschriebene unabhängige Assoziation zwischen Adiponektin und dem Ausmaß der Eisenspeicherung konnte bestätigt werden. Dabei belegt die beobachtete Regulation der Adiponektin-Expression durch Eisen in Adipozyten einen direkten kausalen Zusammenhang. Es konnte gezeigt werden, dass Adipozyten über viele, für den Eisenstoffwechsel wichtige Proteine verfügen und somit für ihre Rolle als „Eisen-sensor“ gut gerüstet sind. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Situation bei hereditärer Hämochromatose nicht mit der Eisenüberladung bei Typ-2-Diabetes verglichen werden kann. Bei Hämochromatose findet sich eine pathologisch vermehrte Expression des Eisentransporters Ferroportin im Darm, was zu einer erhöhten Eisenaufnahme mit pathologisch vermehrter Speicherung in den Organen führt. Dies bedingt Organschäden einschließlich einer verminderten Beta-Zellfunktion. Der Insulinsekretionsdefekt führt zu einer erhöhten Diabetes-Inzidenz. Da die Ferroportinexpression bei

Hämochromatose auch in Adipozyten erhöht ist, können diese Zellen das Eisen ausschleusen und produzieren paradoxerweise trotz Eisenüberladung des restlichen Körpers viel Adiponektin. Mäuse mit adipozytenspezifischer Deletion von Ferroportin weisen hingegen hohe Eisenkonzentrationen in den Adipozyten mit niedrigen zirkulierenden Adiponektinkonzentrationen, Insulinresistenz und eine verminderte Glukosetoleranz auf.

### Relevanz für die Praxis

Die Assoziation zwischen Serum-Ferritin und Adiponektin im Menschen ist unabhängig von Inflammation. Umfassende Untersuchungen in Zellkultur und Mausmodellen sowie therapeutische Aderlässe am Menschen legen nahe, dass die Eisenspeicher eine direkte kausale Rolle bei der Regulation der Adiponektinkonzentration im Serum und damit des Diabetes-Risikos spielen. Die Adipozyten wirken dabei als Sensor für den Eisenstoffwechsel. Eine Reduktion der Eisenspeicher beziehungsweise des Eisenangebots an Adipozyten könnte ein zukünftiger Therapieansatz bei metabolischen Erkrankungen sein.

### Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel  
Universitätsklinik f. Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail:  
michael.krebs@meduniwien.ac.at



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

**Sandostatin 0,1 mg/ml-Ampullen; Sandostatin 0,5 mg/ml-Ampullen; Sandostatin 0,05 mg/ml-Ampullen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Ampulle enthält 0,1 mg/0,5 mg/0,05 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinome mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalischen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H<sub>2</sub>-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum). – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie. – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastro-ösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z.B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand:** 07/2012

**Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35% des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17%. 1 Fertigspritze (Suspendierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen. – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinome mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom. – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie. – GRFome. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** **Stand:** 07/2012

# Liraglutid (Victoza®): GLP-1-Agonisten neu bewertet

H. Leitner

Redaktionsbüro teamword, Wien

Im umfangreichen LEAD-Studienprogramm mit knapp 4500 Patienten konnte gezeigt werden, dass der GLP-1-Agonist Liraglutid (Victoza®) in der Lage ist, den HbA<sub>1c</sub>-Wert bei geringem Hypoglykämierisiko effektiv zu senken und darüber hinaus eine deutliche Reduktion des Körpergewichts herbeizuführen. Nicht zuletzt haben solche Daten dazu geführt, dass die Diabetes-Gesellschaften der USA und Europas (ADA und EASD) GLP-1-Rezeptoragonisten deutlich aufgewertet haben und diese Medikamente nun als therapeutische Option nach Metformin einstufen.

GLP-1 (glucagon like peptide-1) ist ein Inkretin-Hormon, das nach Nahrungsaufnahme aus den L-Zellen des distalen Dünndarms freigesetzt wird. Im Pankreas führt die Aktivierung des GLP-1 zu einer glukoseabhängigen Insulinsekretion. Darüber hinaus fördert es die Synthese von Insulin und unterdrückt die Glukagonfreisetzung. GLP-1 verzögert die Magenentleerung und sorgt im zentralen Nervensystem für eine Verminderung des Hunger- und Steigerung des Sättigungsgefühls.

Bei Liraglutid handelt es sich um ein humanes GLP-1-Analogon, das wie sein natives Vorbild glukoseabhängig zu einer Erhöhung der Insulinsekretion aus den Beta-Zellen und zu einer glukoseabhängigen Suppression der Glukagonsekretion aus den Alpha-Zellen des Pankreas führt [1]. Im Gegensatz zu nativem GLP-1, das eine Halbwertszeit (HWZ) von nur 1,5 Minuten hat, liegt die von Liraglutid bei 13 Stunden, wodurch die therapeutischen Spiegel über 24 Stunden aufrecht erhalten werden können, wofür nur eine Injektion täglich erforderlich ist.

## ■ Das LEAD-Programm

Liraglutid wurde in einem umfangreichen Studienprogramm geprüft, in das insgesamt 4456 Patienten aus mehr als 40 Ländern inkludiert worden waren. LEAD („Liraglutide Effect and Action in Diabetes“) wurde initiiert, um Liraglutid in Kombination mit verschiedensten Antidiabetika und mit den gängigsten Therapien bei Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Darüber hinaus wurden Effektivität und Sicherheit von Liraglutid in einer großen Studie mit jenen des DPP-4-Hemmers Sitagliptin verglichen.

In den Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass Liraglutid das HbA<sub>1c</sub> in den meisten Fällen signifikant stärker als die Vergleichssubstanzen Glimepirid, Rosiglitazon, Insulin glargin, Exenatid bzw. Sitagliptin senkt [2–7]. Dabei erfolgte die HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 1,2–1,6 % nach Therapiebeginn und hielt über die gesamte Studiendauer an. Außer in LEAD 2 (Liraglutid vs. Glimepirid als „add on“ zu Metformin) erreichten in den großen Studien des LEAD-Programms und im „Head-to-head“-Vergleich Liraglutid vs. Sitagliptin signifikant mehr Patienten das HbA<sub>1c</sub>-Ziel < 7 %.

## ■ Geringes Hypoglykämierisiko

Liraglutid wurde in den Studien allgemein gut vertragen. Die am häufigsten berichtete unerwünschte Wirkung war Übel-

keit, die meist jedoch vorübergehend war. Das GLP-1-Analogon zeichnete sich darüber hinaus durch ein geringes Risiko für Hypoglykämien aus. So betrug die Hypoglykämierate, wenn Liraglutid mit Metformin kombiniert wurde, maximal 0,6 Ereignisse pro Patientenjahr. Wurde Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert, so stieg das Risiko auf bis zu 1,93 Ereignisse pro Patientenjahr [2, 4, 6]. Im Vergleich zu Exenatid, ebenfalls ein GLP-1-Agonist, war das Risiko für leichte Hypoglykämien reduziert. So zeigten auch Patienten, die von einer Therapie mit Exenatid auf Liraglutid umgestellt worden waren, eine signifikante Reduktion der Rate an leichten Hypoglykämien [8].

## ■ Gewichtsmanagement unter Liraglutid

Die Auswertung der umfangreichen Datensätze ergab darüber hinaus, dass Liraglutid günstige Effekte auf die Entwicklung des Körpergewichts hat. So führte die Behandlung mit Liraglutid bei den Studienteilnehmern zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts. In der LEAD-2-Studie verloren 25 % der Patienten im Schnitt 7,7 kg [5]. Die Gewichtsreduktion war vor allem auf die Reduktion des Körperfetts, insbesondere des viszeralen Fettanteils, zurückzuführen. Dabei nahmen die Studienteilnehmer umso mehr ab, je höher ihr BMI zu Beginn der Behandlung war.

Liraglutid führte auch zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion des systolischen Blutdrucks von bis zu 2,6 mmHg innerhalb von 2 Wochen, die über die gesamte Studiendauer anhielt [9]. Die Blutdrucksenkung war unabhängig vom Ausmaß der Gewichtsreduktion und einer begleitenden antihypertensiven Therapie und der Effekt war umso ausgeprägter, je höher der Ausgangswert war (Senkung bis zu 11,4 mmHg) [9].

Um das Potenzial von Liraglutid besser dokumentieren zu können, wurde eine Metaanalyse der LEAD-Daten hinsichtlich eines kombinierten „Triple-Endpunkts“, bestehend aus HbA<sub>1c</sub>-Senkung, keine Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko, durchgeführt. Diese hat gezeigt, dass signifikant mehr Patienten unter Liraglutid vs. den Vergleichssubstanzen einen HbA<sub>1c</sub> von < 7 % erreichten ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten von Hypoglykämien (Abb. 1) [11].

Nicht zuletzt haben solche Daten die europäischen und amerikanischen Diabetes-Gesellschaften (EASD und ADA) dazu veranlasst, die Therapie des Typ-2-Diabetes mit GLP-1-Agonisten neu zu bewerten. Während GLP-1-Agonisten in den vorangegangenen Algorithmen noch als „weniger gut validiert“ geführt wurden [12], haben sie in den aktuellen Empfehlungen eine deutliche Aufwertung erfahren und werden nun als therapeutische Option nach Metformin angeführt (ADA/EASD-Positionspapier 2012) [13].

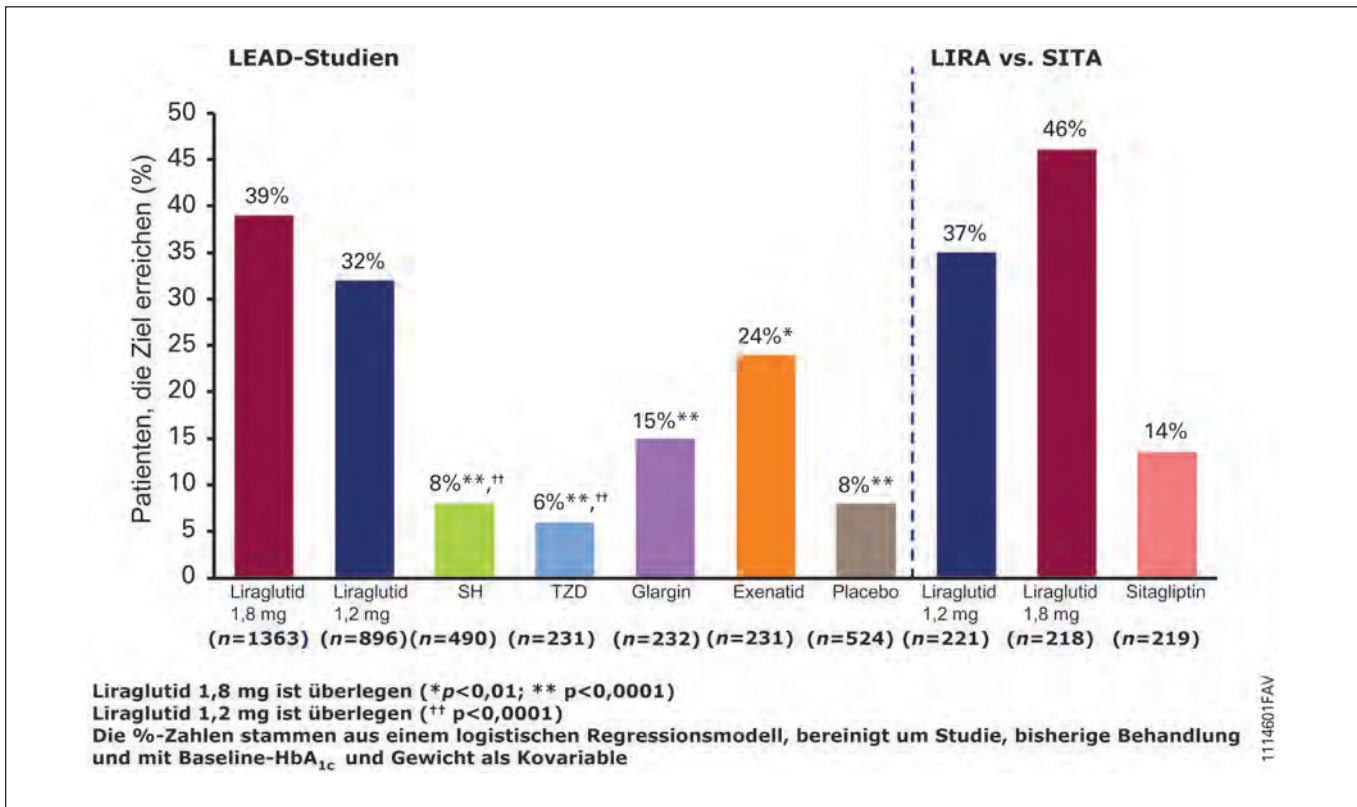


**Abbildung 2:** LEAD-Metaanalyse: Zusammengesetzter „Triple-Endpunkt“. HbA<sub>1c</sub> < 7 %, keine Gewichtszunahme und keine Hypos. Mod. nach [10, 11].

### Antworten auf wichtige Fragen vom Experten Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser, Leiter der Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus, Salzburg:

**F:** Welche Rolle spielen die GLP-1-Agonisten in der Behandlung des Typ-2-Diabetes?

**A:** Bei übergewichtigen Patienten, bei welchen die Gewichtsreduktion einen wesentlichen Faktor in der Behandlung darstellt, sind GLP-1-Agonisten eine wichtige Ergänzung zum Behandlungsportfolio der Hyperglykämie.

**F:** Wodurch unterscheiden sich GLP-1-Agonisten von DPP-4-Hemmern in der Praxis?

**A:** GLP-1-Agonisten können zwar nicht in Tablettenform verabreicht werden, senken allerdings HbA<sub>1c</sub> und Körpergewicht deutlicher als DPP-4-Hemmer.

### Literatur:

- Victoza® (liraglutide) summary of product characteristics, May 2012.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al.; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473–81.
- Marre M, Shaw J, Brändle M, et al.; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268–78.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al.; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.

- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046–55.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al.; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–30.
- Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, et al.; Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care* 2010; 33: 1300–3.
- Fonseca V, et al. IDF 2009 20<sup>th</sup> World Congress Abstract Book. IDF, Montreal, Canada. 2009; 310 (Poster D-0908).
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al.; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447–56.

- Zinman B, Buse J, Falahati A, et al. Attaining a clinically relevant endpoint of HbA<sub>1c</sub> < 7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia with liraglutide as compared to other therapies in type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of the LEAD studies. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl 1): S291–S292.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in

type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.

13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–96.

Fachkurzinformation siehe Seite 36.

### Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner  
 Redaktionsbüro teamword  
 A-1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 136/3  
 E-Mail: hl@teamword.at

### Weitere Informationen:

Novo Nordisk Pharma GmbH  
 Dr. med. Christian Tatschl  
 A-1010 Wien, Opernring 3  
 Tel.: 01/4051501-58, E-Mail: citc@novonordisk.com

**NovoRapid® 100 E/ml – Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 E. Insulinaspart wird in *Saccharomyces cerevisiae* aus rekombinanter DNS gentechnisch hergestellt.

**NovoRapid® Penfill® 100 E/ml – Injektionslösung in einer Patrone; NovoRapid® NovoLet® 100 E/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen; NovoRapid® FlexPen® 100 E/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen. Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart (entsprechend 3,5 mg). 1 Patrone/ Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. Insulinaspart wird in *Saccharomyces cerevisiae* aus rekombinanter DNS gentechnisch hergestellt. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **ATC-Code:** A10AB05. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 07/2012

**NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone; NovoMix® 30 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Zusammensetzung:** 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart\*/Insulinaspart\*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone/ ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. \*Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 03/2012

**NovoMix® 70 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone. Zusammensetzung:** 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart\*/Insulinaspart\*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 E. \*Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 03/2012

**Actrapid® Penfill® 100 IE/ml – Injektionslösung in einer Patrone. Zusammensetzung:** Insulin human, rDNS (gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*). 1 ml enthält 100 I.E. Insulin human. Eine Patrone enthält 3 ml, entsprechend 300 I.E. Eine I.E. (Internationale Einheit) entspricht 0,035 mg wasserfreiem Insulin human. **Sonstige Bestandteile:** Zinkchlorid, Glycerol, Metacresol (Ph. Eur.), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AB01. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 06/2012

**Insulatard® Penfill® 100 IE/ml – Injektionssuspension in einer Patrone; Insulatard® FlexPen® 100 IE/ml – Injektionssuspension in einem Fertigpen. Zusammensetzung:** Insulin human, rDNS (gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*). 1 ml enthält 100 I.E. Insulin human. Eine Patrone/ ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 I.E. Eine I.E. (Internationale Einheit) entspricht 0,035 mg wasserfreiem Insulin human. Insulatard ist eine Isophan-Insulin-Suspension (NPH). **Sonstige Bestandteile:** Zinkchlorid, Glycerol, Metacresol (Ph. Eur.), Phenol, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Protaminsulfat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Hypoglykämie. **ATC-Code:** A10AC01. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 06/2012

**Mixtard® 30 InnoLet® 100 IE/ml – Injektionssuspension in einem Fertigpen; Mixtard® 50 Penfill® 100 IE/ml – Injektionssuspension in einer Patrone. Zusammensetzung:** Insulin human, rDNS (gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*). 1 ml enthält 100 I.E. Insulin human. Ein vorgefüllter Fertigpen/eine Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 I.E. Eine I.E. (Internationale Einheit) entspricht 0,035 mg wasserfreiem Insulin human. Mixtard ist eine Mischung aus gelöstem Insulin und Isophan- (NPH-) Insulin. Mixtard 30 besteht aus 30 % gelöstem Insulin und 70 % Isophan-Insulin. Mixtard 50 besteht aus 50 % gelöstem Insulin und 50 % Isophan-Insulin. **Sonstige Bestandteile:** Zinkchlorid, Glycerol, Metacresol (Ph. Eur.), Phenol, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Protaminsulfat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Hypoglykämie. **ATC-Code:** A10AD01. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 06/2012

**Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone; Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Zusammensetzung:** 1 ml der Lösung enthält 100 E Insulindetemir (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. Insulindetemir ist gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AE05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 03/2012

**Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **ATC Code:** A10BX07. **Anwendungsgebiete:** Victoza wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff. In Kombination mit: Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** NovoNordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 05/2012

**Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien. Tel.: 01/405 15 01-0

# ÖGIM-Jahrestagung 2012 in Graz:

## Hypertonie: Was ist neu?

Die Therapie der Hypertonie ist schon aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung ein Dauerbrenner in der Inneren Medizin. In einem Symposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin wurde das Thema von österreichischen Top-Experten aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet.

### ■ Multimorbider alter Hypertoniker: Was zählt?

*„Die Lebenserwartung ist in Österreich seit 1980 deutlich gestiegen, und das liegt vor allem an der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, die sich bei beiden Geschlechtern ungefähr halbiert hat“,* sagte **Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**, 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien. *„Das wiederum scheint doch in einem beträchtlichen Ausmaß an der Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren zu liegen – etwa ein Fünftel der gesamten Mortalitätsreduktion wird allein der Senkung des systolischen Blutdrucks zugeschrieben“,* so Fasching.

Die meisten Hypertoniker benötigen eine Kombinationstherapie, wobei die Kombination eines Angiotensin-Rezeptorblockers (ARB) wie Olmesartan mit einem Kalziumantagonisten wie Amlodipin zu den sinnvollen und empfohlenen Kombinationen gehört. Zur Versorgung der oft komorbiden Hypertoniker eignen sich insbesondere Fixkombinationen, die die Patientencompliance und somit die Einhaltung der Tabletteneinnahme wesentlich erhöhen. *„Was die Blutdruck-Zielwerte angeht, so kommt man international immer mehr zu dem Schluss, dass bei Patienten über 80 Jahren ein Zielwert von unter 150/90 mmHg ideal ist, bei Diabetikern eventuell 140/80 mmHg“,* ergänzte Fasching. *„Was im Alter zählt, ist letztlich auch die Lebensqualität, die nicht zuletzt durch eine Minimierung von Arzneimittelnebenwirkungen aufrechterhalten wird.“*

### ■ Diabetes und Hypertonie

*„Wir wissen heute, dass es enge Zusammenhänge zwischen Adipositas, Typ-2-Diabetes und Hypertonie gibt, wobei hier die Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielt“,* führte **Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak**, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, aus. *„Bei vielen Patienten mit Metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus kommt es frühzeitig zu einer Überaktivierung des sympathischen Systems, was die Entwicklung einer Hypertonie begünstigt“,* so Toplak. Einer der Mechanismen für die Entstehung dieser Hypertonie ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Umgekehrt haben adipöse Hypertoniker auch höhere Insulinspiegel als adipöse Normotoniker.

Ein Thema ist sicherlich die Stoffwechselwirkung mancher Antihypertensiva. In der OLAS-Studie [1] wurden die Kombinationen Olmesartan/Amlodipin (diese ist in Österreich im Handel unter anderem als Sevika<sup>®</sup> erhältlich) und Olmesartan/Hydrochlorothiazid (HCT) bei Patienten mit Metabolischem Syndrom verglichen. Die Kombination Olmesartan/Amlodipin zeigte ein signifikant geringeres Risiko für das Neuauftreten von Diabetes und reduzierte zudem die Insulinresistenz und verschiedene Entzündungsparameter signifikant stärker als Olmesartan/HCT.

Da bekannt ist, dass viele Patienten auch unter einer antihypertensiven Zweifachkombination das Blutdruckziel nicht erreichen, wurde in der TRINITY-Studie [2] die Dreifachkombination (Die Dreifachkombination von Olmesartan, Amlodipin und HCT ist in Österreich unter anderem als Sevika HCT<sup>®</sup> erhältlich) des ARB Olmesartan mit dem Kalziumantagonisten Amlodipin und dem Thiaziddiuretikum HCT untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten doppelblinden Parallelgruppenstudie wurde die Kombination Olmesartan 40 mg, Amlodipin 10 mg und HCT 25 mg mit den Zweifachkombinationen Olmesartan/Amlodipin, Olmesartan/HCT und Amlodipin/HCT (die Einzelkomponenten jeweils in derselben Dosierung wie in der Dreifachkombination) verglichen. Teilnehmer waren 2492 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie. Der primäre Endpunkt war eine Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Sitzen.

*„Es zeigte sich, dass die Dreierkombination signifikant wirksamer war als die Zweierkombinationen“,* kommentierte Toplak. *„Von Bedeutung ist zweifellos die Tatsache, dass – wie eine Subgruppenanalyse [3] zeigte – die Diabetiker, die ca. 15 % der Studienpopulation ausmachten, in der TRINITY-Studie genauso gut abschnitten wie die Nicht-Diabetiker.“*

### ■ Highlights vom ESC

*„Eines der auf die Hypertonie bezogenen Highlights am ESC-Kongress 2012 war sicherlich die Feststellung, dass die 24-h-Blutdruckmessung, ABPM, von essenzieller Bedeutung ist, um die Blutdruckeinstellung zu kontrollieren, weil die Übereinstimmung von ABPM und in der Ordination gemessenem Blutdruck erschreckend schlecht ist“,* so **Univ.-Doz. Dr. Thomas Weber**, Abteilung für Innere Medizin II, Klinikum Wels-Grieskirchen.

Ein weiteres Highlight stellt ein von französischen Medizinern entwickelter Fragebogen dar, mit dem sich mittels 6 einfacher Fragen ein gutes Bild der Patientenadhärenz gewinnen lässt.

*„Was schließlich die resistente, also auch mit 3 oder mehr gut dosierten Medikamenten nicht einstellbare Hypertonie an-*

geht, so wurde gezeigt, dass diese Patienten, ca. 18 % aller Hypertoniker, eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen aufweisen“, ergänzte Weber.

## Literatur

- Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I, et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. J Hum Hypertens 2011; 25: 346–53.
- Oparil S, Melino M, Lee J, et al. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in

adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. Clin Ther 2010; 32: 1252–69.

- Chrysant SG, Izzo JL Jr, Kereiakes DJ, et al. Efficacy and safety of triple-combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in study participants with hypertension and diabetes: a subpopulation analysis of the TRINITY study. J Am Soc Hypertens 2012; 6: 132–41.

Autor: Dr. med. Norbert Hasenöhr

Quelle: „ESC-Hypertonie-Update 2012“, Symposium im Rahmen der ÖGIM-Jahrestagung 2012, unterstützt von Daiichi Sankyo, 20. September 2012, Graz

## Weitere Informationen:

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Dr. Robert Verner

A-1160 Wien

Effingergasse 21

E-Mail: robert.verner@daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformation zum Inset auf der gegenüberliegenden Seite:

**Olmotec® 10 mg Filmtabletten. Olmetec® 20 mg Filmtabletten. Olmetec® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmetec® 10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 20 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 40 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Olmetec® Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon, Gallenwegsobstruktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Antagonisten. ATC-Code: C09CA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.**

Stand der Information: Oktober 2009

**Olmotec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hypromellose, Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixe Kombination von Olmetec Plus® ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist), stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie, stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. ATC-Code: C09DA08. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effingergasse 21, A-1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.**

Stand der Information: Juli 2012

**Olmotec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixen Kombinationen Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist); eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; mittelschwer und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. ATC-Code: C09DA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effingergasse 21, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.**

Stand der Information: November 2011

**Sevikar® 20 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Sevika® 20 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Stärke (Mais), verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdisperser Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid, gelb (E 172) (nur Sevika® 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten), Eisen(III)-oxid, rot (E 172) (nur Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Sevika® ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft; stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion. Sevika® ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schwerer Hypertonie, Schock (inklusive kardiogenem Schock), linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB02. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.**

Stand der Information: Februar 2011

**Sevikar®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Sevika®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierter mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Zusatztherapie: Sevika®HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Substitutionstherapie: Sevika®HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopreparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika®HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen. ATC-Code: C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.**

Stand der Information: April 2012



## Zeit zu wechseln in die Olmesartan- Familie

- ▶ Starke Blutdrucksenkung<sup>1</sup>
- ▶ Gefäßprotektive Effekte<sup>2-8</sup>
- ▶ Vielfältige Therapiemöglichkeiten

OLM-0812-01\_Aug. 2012

1 C. Venkata S. Ram et al., J Clin. Hypertens (Greenwich), 2011 Nov;13(11):801-812.

2 Hirohata A. et al. JACC 2010; 55(10): 976-82

3 Haller H. et al. J Hypertens 2010; 28 (e – Suppl. A): PP 16.85

4 Martinez-Martin et al. J of Hum Hyp (2011) 25: 346-353

5 Smith RD et al. J Am Soc Hypertens 2008; 2(3): 165-72

6 Stumpe et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97-106

7 Bahlmann FH et al. Hypertension 2005; 45(4): 526-9

8 Fliser et al. Circulation 2004; 110: 1103-1107 18:308-347

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite



\*IND kassenfrei  
(wenn ACE-Hemmer  
nicht vertragen werden)



Engagiert in der Forschung.  
Im Einsatz für den Patienten.



# Kongressbericht: Stellenwert der frühzeitigen Insulintherapie

N. Hasenöhr

## ■ Einleitung

„Bereits zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation eines Typ-2-Diabetes sind ca. 50 % der Beta-Zellkapazität verlorengegangen“, so **Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager**, 3. Med. Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien, „und es ist nachgewiesen, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung, unabhängig von der verwendeten Therapie, das Halten des  $HbA_{1c}$  im therapeutischen Bereich immer schwieriger wird“ [1, 2].

1996 wurden erstmals Insulinanaloga, die sich sowohl in ihrer Primärstruktur – der Aminosäuresequenz – als auch in ihrer Tertiärstruktur (Faltung) vom Humaninsulin etwas unterscheiden, synthetisiert. Insulin glargin (Lantus®) ist ein lang wirksames Insulinanalogon.

„Eines der Therapiekonzepte mit Insulin ist die basale Insulinsubstitution mit Intermediär- oder Langzeitinsulinen“, so Prager. Die Erhöhung der basalen Insulinkonzentration führt zu einer Verminderung der endogenen Glukoseproduktion der Leber, einer Reduktion der freien Fettsäuren und damit zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität. „Diese Therapie führt zu einer Entlastung der Betazellen vor allem nachts und zwischen den Mahlzeiten. Die schnelle Insulinantwort wird weitgehend restauriert und ermöglicht durch wieder verfügbare Insulinpools eine bessere prandiale Blutzuckerregulation“, erläuterte der Diabetologe.

Von Bedeutung ist der Zeitpunkt des Beginns einer intensiven Diabetestherapie. „Vor allem Patienten mit geringer Diabetesdauer profitieren von einer intensiven Blutzuckerkontrolle!“ [3], betonte Prager.

## ■ Die ORIGIN-Studie

An der ORIGIN-Studie nahmen 12.537 Patienten mit gestörtem Nüchternblutzucker, gestörter Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes teil [4]. Alle Patienten hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod sowie Revaskularisation oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Weitere Endpunkte waren mikrovaskuläre Komplikationen, neu auftretender Diabetes, Hypoglykämie, Körpergewicht und Malignome. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Insulin glargin oder eine Standardtherapie. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6,2 Jahre. Bezüglich des primären Endpunkts fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, ebenso für die sekundären Endpunkte. „Es wird interessant sein, zu sehen, ob sich in einer Langzeit-Nachbeobachtung dieses Kollektivs Unterschiede bezüglich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte zeigen, wie das ja auch bei der UKPDS der Fall war“, kommentierte Prager. Drei Monate nach Therapieende fand sich bei jenen Patienten, die zu Studienbeginn noch keinen Diabetes gehabt hatten, in der Gruppe, die Insulin glargin erhalten hatte, eine niedrigere Rate an neuen Diabetes-Fällen als in der Kontrollgruppe (30 % vs. 35 %;  $p = 0,05$ ). Die Hypoglykämieraten waren

unter Insulin glargin etwas höher: „Allerdings sind diese Hypoglykämieraten immer noch sehr gering im Vergleich zu anderen Interventionsstudien“, schränkte Prager ein. „Die mittlere Gewichtszunahme unter Insulin glargin war mit 1,6 kg ebenfalls recht gering, während die Kontrollgruppe 0,5 kg abnahm“, ergänzte der Diabetologe. „Sehr wichtig ist auch, dass im Gegensatz zu früheren Behauptungen die Malignomrate und -mortalität unter Insulin glargin nicht höher war als in der Kontrollgruppe.“

## ■ Weitere Studien

In der EASIE-Studie wurde bei Insulin-naiven, mit Metformin ungenügend eingestellten Typ-2-Diabetikern Insulin glargin mit dem DPP-4-Hemmer Sitagliptin verglichen [5]. Nach 24 Wochen war die mittlere  $HbA_{1c}$ -Reduktion unter Insulin glargin um 0,59 % größer als unter Sitagliptin ( $p < 0,0001$ ). „Auch hier kam es unter Insulin glargin zu einer minimalen Gewichtszunahme gegenüber einem leichten Gewichtsverlust unter Sitagliptin; weiters kam es bei insgesamt geringen Hypoglykämieraten zu etwas mehr symptomatischen Hypoglykämien unter Insulin glargin, wobei aber schwere und nächtliche Hypoglykämien in beiden Gruppen vergleichbar oft auftraten“, sagte Prager.

Eine Kombinationstherapie eines Basalinsulins wie Insulin glargin mit GLP-1-Analoga kann aufgrund synergistischer Effekte an der Betazelle zu verschiedenen günstigen Wirkungen führen, u. a. zu einer Gewichtsreduktion trotz Insulintherapie sowie zu pleiotropen Effekten wie Senkung von Blutdruck und -fetten sowie protektiven und appetitregulierenden Wirkungen am Gehirn.

**Quelle:** „Stellenwert der frühzeitigen Insulintherapie“, Vortrag von Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager, Wien, im Rahmen des Symposiums „Kardiometabolische Highlights – Neue Daten zu Dronedaron und Glargin“, unterstützt von Sanofi-Aventis, 20.09.2012, Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin, Graz.

## Literatur:

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–65.
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with

type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.

4. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.

5. Aschner P, Chan J, Owens DR, et al.; EASIE investigators. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012; 379: 2262–9.

## Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhr

3434 Katzelsdorf am Wienerwald, Gerichtsgasse 36

E-Mail: [info@medizinjournalist.at](mailto:info@medizinjournalist.at)

# Pharma-News

## Außerordentliche Preissenkung von Actos®

Am 1. November 2012 kam in Österreich das erste Pioglitazon-Generikum

auf den Markt. Die geltende Generika-regelung verpflichtet Takeda Pharma 3 Monate später zu einer Preissenkung von 30 % beim Originalpräparat Actos®. Takeda hat freiwillig den Preis von

Actos® ab 1. November 2012 um 48 % gesenkt.

Takeda will das Originalpräparat Actos® rasch dem Preisniveau des günstigsten Generikums annähern. Hierdurch soll Ärztinnen und Ärzten die Entscheidung erleichtert werden, Patienten das qualitativ hochwertige Originalpräparat ohne wirtschaftliche Bedenken zu verschreiben. Ziel der außerordentlichen Preissenkung ist eine Vermeidung von „Medikamenten-Hopping“, das zu einer Gefährdung der Compliance und des Therapieerfolgs führen kann.

### Weitere Informationen:



Takeda Pharma GesmbH  
Mag. Marion Bernhard  
A-1070 Wien  
Seidengasse 33–35  
E-Mail:  
marion.bernhard@takeda.com



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27

**ACTOS 15 mg Tabletten, ACTOS 30 mg Tabletten, ACTOS 45 mg Tabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 15 mg bzw. 30 mg bzw. 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede 15 mg Tablette enthält 92,87 mg Lactose-Monohydrat; jede 30 mg Tablette enthält 76,34 mg Lactose-Monohydrat; jede 45 mg Tablette enthält 114,51 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Pioglitazon wird, wie unten beschrieben, als Zweit- oder Drittlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus angewendet: als **Monotherapie** bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit (1) Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; (2) einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist. Als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit (1) Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen; (2) Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapie sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. **Gegenanzeigen:** Pioglitazon ist kontraindiziert bei den Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV); eingeschränkter Leberfunktion; diabetischer Ketoazidose; bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte; ungeklärter Makrohämaturie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 61 Aldwych, London WC2B 4AE, Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0812]

**Competact 15 mg/850 mg Filmtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol (8000), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Competact ist angezeigt als Zweitlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapie sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Competact ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV); Bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte; Ungeklärter Makrohämaturie; Akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörungen; Akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus; Diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma; Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock; Intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel; Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD05. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 61 Aldwych, London WC2B 4AE, Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0812]

**Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/KwikPen].** 2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100 U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000 U Insulin lispro. (Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300 U Insulin lispro.) (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogon mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol (1,76 mg/ml), (2,20 mg/ml), Phenol (0,80 mg/ml), (1,00 mg/ml), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. **Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.** **Stand:** April 2011

**Humatrope® 6 (12; 24) mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.** 2. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Humatrope® 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml. Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten. Somatotropin wird in *Escherichia Coli* Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope® enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natrium frei“. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** **Kinder:** Humatrope® ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. Humatrope® ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen in präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS ≤ 2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS ≤ 1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter ≤ 2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). **Erwachsene:** Humatrope® ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kraniieller Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (≤ 2 DS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Humatrope® darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität verwendet werden. Bevor eine Behandlung mit Humatrope® beginnt, müssen intrakranielle Läsionen inaktiv und eine Krebstherapie beendet sein. Die Therapie mit Humatrope® muss bei Anzeichen von Tumorwachstum beendet werden. – Humatrope® darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. – Humatrope® darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormontherapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. Lösungsmittelspritze: Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Ges.m.b.H, Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe:** H01A C01. **Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Stand der Kurzfachinformation:** Mai 2011

## Smartphone: Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten  
Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff  
auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und  
alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein  
zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



**Euthyrox® 25 µg-Tabletten, Euthyrox® 50 µg-Tabletten, Euthyrox® 75 µg-Tabletten, Euthyrox® 88 µg-Tabletten, Euthyrox® 100 µg-Tabletten, Euthyrox® 112 µg-Tabletten, Euthyrox® 125 µg-Tabletten, Euthyrox® 137 µg-Tabletten, Euthyrox® 150 µg-Tabletten, Euthyrox® 175 µg-Tabletten, Euthyrox® 200 µg-Tabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette Euthyrox 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Enthält Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Euthyrox 25–200 Mikrogramm: – Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage; – Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig vom postoperativen Hormonstatus; – Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose; – Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom; Euthyrox 25–100 Mikrogramm: – Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose; Euthyrox 100/150/200 Mikrogramm: – diagnostischer Schilddrüsen-suppressionstest. **Gegenanzeigen:** – Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile; – Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose; – Eine Therapie mit Euthyrox darf nicht begonnen werden bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis; – Eine Begleitbehandlung mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone; ATC-Code: H03AA01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** September 2010.

**Novothyral-Tabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium (T4, L-Thyroxin-Natrium) und 20 µg Liothyronin-Natrium (T3, L-Triiodthyronin-Natrium). **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** – Non- oder Low-Responder unter L-Thyroxin-Therapie bei allen Formen der Hypothyreose; – Bei Patienten mit Struma oder Rezidivprophylaxe nach Strumektomie bzw. Suppressionstherapie nach Therapie eines Schilddrüsenkarzinoms, bei denen eine Störung der Konversion von T4 zu T3 in der Körperperipherie auf Grund von niedrigen T3-Konzentrationen im Serum vermutet wird. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; – unbehandelte Hyperthyreose jeglicher Genese; – unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz; – unbehandelte Hypophyseninsuffizienz; – Myocardinfarkt; – Angina pectoris; – Myocarditis, Pancarditis; – tachykarde Herzinsuffizienz; – Herzrhythmusstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, Kombination aus Levothyroxin und Liothyronin; ATC-Code: H03AA03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Dezember 2010.

**Jodthrox-Tabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium und 131 µg Kaliumjodid, entsprechend 100 µg Jod. **Anwendungsgebiete:** – Behandlung der Struma mit bestehendem Jodmangel; – Rezidivprophylaxe nach Operation einer Jodmangelstruma. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; – autonome Areale bzw. Adenome der Schilddrüse; – Struma nodosa; – Hyperthyreose jeglicher Genese; – nicht kompensierte Nebennierenrindeninsuffizienz; – Myocardinfarkt; – Angina pectoris; – Myocarditis, Pancarditis; – tachykarde Herzinsuffizienz; – Herzrhythmusstörungen; – echte Jodallergie; – Dermatitis herpetiformis Duhring. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone; ATC-Code: H03AA. **Liste der sonstigen Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Mai 2012.

**Jodid „Merck“ 100 µg-Tabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 130,8 µg Kaliumjodid, entsprechend 100 µg Jod. **Sonstige Bestandteile:** Enthält 83,8 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Jodmangelkropfes bei Neugeborenen und Kindern. **Gegenanzeigen:** – manifeste Hyperthyreose; – latente Hyperthyreose bei einer Dosierung über 150 µg Jodid/Tag; – autonomes Adenom der Schilddrüse sowie fokale und diffuse Schilddrüsenautonomien; – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsen-therapeutika, Jodtherapie; ATC-Code: H03CA. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Cellulosepulver, Lactose-Monohydrat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Dezember 2008.

**Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Mai 2012. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**Apidra 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen; SoloStar. Apidra 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Apidra 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einer Patrone.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein ml enthält 100 Einheiten Insulinglulisin (entsprechend 3,49 mg). 1 Pen/Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. 1 Durchstechflasche enthält 10 ml Injektionslösung, entsprechend 1000 Einheiten. Insulinglulisin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Metacresol, Natriumchlorid, Trometamol, Polysorbat 20, Salzsäure, 36%, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Hypoglykämie. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10A B06. **Stand der Information:** 20.04.2012. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



**SoloStar®**  
Grüne Box für **Apidra®**  
Hellgelbe\* Box für **Lantus®**



TYP-1 UND TYP-2 DIABETES

Das ideale Team.

1fach lang. Und richtig schnell.

**Lantus®: 1fach & effektiv!**

- ▶ 24-Stunden Wirkung <sup>1) 2)</sup>
- ▶ Mehr Sicherheit: Weniger Hypoglykämien vs. NPH-Insulin <sup>3)</sup>
- ▶ Mehr Betazellschutz – weniger Betazellstress vs. NPH-Insulin <sup>4)</sup>

**LANTUS®**  
Insulin glargin

**Apidra®: schnell & effektiv!**

- ▶ Flexibler Injektionszeitpunkt: vor oder nach der Mahlzeit <sup>5)</sup>
- ▶ Schnellerer Wirkeintritt als Insulin lispro <sup>6)</sup>
- ▶ Reduziert oxidativen Stress am Gefäß (vs. Humaninsulin) <sup>7)</sup>

**APIDRA®**  
Insulinglulisin

1) Lepore M et al. Diabetes(2000); 49: 2142-2148  
2) Linn T et al. J. Clin. Endocrinol. Metab.(2008); 93: 3839-3846  
3) Home PD et al. Diabetes Obes Metab(2010); 12: 772-779  
4) Forst T et al. Diabetes Obes Metab(2010); 12: 437-441  
5) Ratner R et al. Diabetes Obes Metab(2011); 13: 1142-1148  
6) Heise T et al. Diabetes Obes Metab(2007); 9: 746-753  
7) Hohberg C et al. Diabetes Care(2008); 31: 1021-1025

**SANOFI DIABETES** 

\*Regelkonforme Anwendung gemäß Erstattungskodex (EKO) für Patienten mit Diabetes mellitus, wenn mit Insulin aus dem grünen Bereich (A10AC, A10AD, A10AE) allein bzw. in Kombination mit anderen Antidiabetika aufgrund von symptomatischen, wiederkehrenden, nächtlichen Hypoglykämien eine ausreichende Therapieeinstellung nicht möglich ist.

Fachinformation siehe Seite 43