

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

State of the Art: Wann und wie oft messen wir die Knochendichte?

E. Boschitsch

Amenorrhö: Woran denken?

P. Frank-Herrmann, T. Strowitzki

Optimierung der Gesichtsklassifikation bei der Erkennung von Akromegalie

R. Frohner, R. P. Würtz, R. Kosilek, H. J. Schneider

Der hepatogene Diabetes bei Leberzirrhose

F. Gundling, W. Schepp, P. M. Schumm-Draeger

Wundmanagement beim diabetischen Fußsyndrom

W. Hanel, R. Lobmann

RUBRIKEN

Buchbesprechung

H. Dobnig

News-Screen

K. Horvath

Ein Hormon stellt sich vor: Copeptin (CT-pro AVP)

N. Hacker, B. Obermayer-Pietsch



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus
www.kup.at/klinendokrinologie

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

Journal für Klinische Endo- und Stoffwe

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine O
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel

NEU für Ihre
Patienten mit
Typ 2 Diabetes


forxigaTM
(Dapagliflozin)

FORXIGATM

Die NEUE Art der Blutzucker-
kontrolle: überschüssige
Glukose – einfach ausscheiden

Die ERSTE Therapie, die überschüssige
Glukose und die damit verbundenen Kalorien
einfach über die Nieren ausscheidet ¹

**Gelbe
Box
(RE1)** **Neu!
mit
1. August**



HbA_{1c}
senken

Gewicht
reduzieren*

Entfernt
bis zu 70g Glukose/Tag¹



Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca 

Fachkurzinformation siehe Seite 31

Forxiga™ bietet Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes eine neue Behandlungsoption in Form einer Tablette zur 1x täglichen Einnahme, unabhängig von Tages- und Mahlzeit.¹

So wird Forxiga™ ab 1. August erstattet:²

- HbA1c größer 7
- Nur als Second-line-Therapie:
- als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikationen, wenn mit Therapiealternativen aus dem Grünen Bereich (ATC Code A10BB, A10BF, A10BX) nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann, oder
- als Kombinationstherapie mit Metformin oder
- als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen oder
- als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin



10mg
1x täglich

- 1 Tablette 1x täglich
- Zu jeder Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten

¹ Forxiga™ Fachinformation

² Erstattungskodex Stand 1. Aug. 2013

*Forxiga™ ist nicht indiziert für die Behandlung von Übergewicht und Hypertonie. Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung sind Zusatzeffekte und waren sekundäre Endpunkte in klinischen Studien.¹

Der neue
Insulinpen
von Lilly

So individuell
wie Ihre Patienten.



Bringt Leichtigkeit in das Leben!

- einfache Handhabung, exakte Dosierung¹
- klein und leicht
- in 6 Farben erhältlich

HumaPen[®]
savvio[™]

Inhalt

Editorial	5
H. Dobnig	
MINERALSTOFFWECHSEL und KNOCHEN	
State of the Art: Wann und wie oft messen wir die Knochendichte?	7
E. Boschitsch	
GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE	
Amenorrhö: Woran denken?	12
P. Frank-Herrmann, T. Strowitzki	
NEUROENDOKRINOLOGIE	
Optimierung der Gesichtsklassifikation bei der Erkennung von Akromegalie	20
R. Frohner, R. P. Würtz, R. Kosilek, H. J. Schneider	
DIABETES	
Der hepatogene Diabetes bei Leberzirrhose	26
F. Gundling, W. Schepp, P. M. Schumm-Draeger	
Wundmanagement beim diabetischen Fußsyndrom	32
W. Hanel, R. Lobmann	
RUBRIKEN	
Buchbesprechung	
Schilddrüsen-Ultraschall-Kursbuch	38
H. Dobnig	
News-Screen	39
K. Horvath	
Ein Hormon stellt sich vor	
Copeptin (CT-pro AVP), ein neuer Biomarker	41
N. Hacker, B. Obermayer-Pietsch	
Aktuelles	43
Pharma-News	47
Hinweise für Autoren	49
Impressum	38

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. Victor Oley/shutterstock.com. **2.** Axel Bueckert/shutterstock.com. **3.** Richard Frohner: Akromegalie. **4.** Andrii Kondiuk/shutterstock.com

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

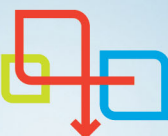
Wissenschaftlicher Beirat:

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

**NEU für Ihre Patienten
mit Typ 2 Diabetes**


forxiga™
(Dapagliflozin)

FORXIGA™

**Die NEUE Art der Blutzuckerkontrolle:
überschüssige Glukose – einfach ausscheiden**

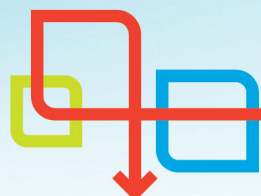
Die ERSTE Therapie, die überschüssige Glukose und die damit
verbundenen Kalorien einfach über die Nieren ausscheidet ¹



**HbA_{1c}
senken**

**Gewicht
reduzieren***

**Entfernt
bis zu 70g Glukose/Tag¹**



Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca 

* Forxiga™ ist nicht indiziert für die Behandlung von Übergewicht und Hypertonie. Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung sind Zusatzeffekte und waren sekundäre Endpunkte in klinischen Studien.¹

¹ Forxiga™ Fachinformation

Editorial

Liebe Leserinnen und liebe Leser!

Ich freue mich, Ihnen ein im Hochsommer befülltes Heft mit endokrinologischen Beiträgen österreichischer und deutscher Kolleginnen und Kollegen vorstellen zu dürfen.

Den ersten Artikel verdanken wir **Herrn Dr. Boschitsch**, der, seit es Osteodensitometrie in Österreich gibt, diese Untersuchungsmethode durchführt. Sein umfassender Beitrag geht nicht nur auf die aktuellen Indikationen der Knochendichtemessung ein, sondern beleuchtet auch eingehend eine Studie, publiziert im *New England Journal of Medicine*, über vorgeschlagene DEXA-Intervalle und die dazu erhobenen kritischen Stimmen. Seine Conclusio, dass die Osteoporoseabklärung und -therapie – und das inkludiert die Indikationsstellung zur Messung sowie das Festlegen von Messintervallen – möglichst in eine Expertenhand gehört, die alle Informationen bündelt und daraus Schlüsse zieht, möchte ich aus eigener Erfahrung unterstreichen. Es passiert zu oft, dass Patienten vorstellig werden mit DEXA-Befunden von hier und oftmals lückenhaften Laborbefunden von dort, durchgeführt von Stellen, die weder vollständige Abklärung, Beratung noch eine Therapie anbieten. Aus dem „one-stop shop“ wird so oft ein Hürdenlauf für den Patienten.

Frau Dr. Frank-Herrmann bringt einen sehr übersichtlichen Abriss zu den Ursachen und wesentlichsten Interventionsmöglichkeiten beim Symptom einer Amenorrhö. Hinweisen möchte ich speziell auch auf zahlreiche Kasuistiken der Autorin, die als Appendix dem Artikel nachgestellt sind und das Geschriebene sehr anschaulich werden lassen.

Gesichtserkennungs-Software soll künftig ermöglichen, so **Herr DI Frohner** in seinem Artikel, bei deutlich mehr Patienten als bisher die Diagnose einer Akromegalie frühzeitig stellen zu können. Er entführt uns in seinem Beitrag wohl in eine gänzlich andere Welt der Endokrinologie, die uns vielleicht zukünftig eine Screening-Methode mit einer „Endo-App“ erlaubt. Die Daten der externen Validierung können dabei hinsichtlich diagnostischer Trennschärfe mit einem OGTT-Suppressionstest mithalten.

In der Rubrik „Diabetes“ wird dieses Mal von **Herrn Dr. Gundling**, selbst Autor zahlreicher Artikel zum Thema „hepatischer Diabetes“, auf die Wichtigkeit und Komplexität einer Diabetes-Erkrankung bei Patienten mit einer Leberzirrhose hingewiesen bzw. von **Herrn Dr. Hanel** ein überaus praxisrelevanter und anschaulicher Überblick zum Thema „Therapiegrundsätze beim diabetischen Fußsyndrom“ geliefert, mit denen bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten ein erfolgreiches Wundmanagement möglich ist.

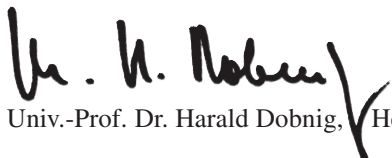
Den News-Screen betreut dieses Mal **Herr PD Dr. Horvath**. Er hat sich für seinen Kommentar einen interessanten Artikel ausgewählt, der gut begründet, warum eine Akutoperation bei Patienten mit Phäochromozytom und hypertensiver Krise kaum notwendig ist und eine entsprechend vorbereitende Prämedikation mit elektiver Operation die Regel bleiben sollte.

Von einem endokrinologisch wichtigen, aber relativ selten in der Praxis bestimmten Hormon gibt es von **Fr. Hacker** Neues zu berichten: So kann die bislang sehr aufwendige Vasopressin-Bestimmung zukünftig durch die Messung des deutlich stabileren Copeptins vermutlich vollständig ersetzt werden.

Ich wünsche Ihnen beim Durchschmökern der Artikel viel Interessantes und vielleicht Lehrreiches und verbleibe

mit besten Grüßen,

Ihr



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Herausgeber



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

EINFACH INDIVIDUELL EINFACH FLEXIBEL EINFACH FLEXPEN®

Grüne
Box

NovoMix® 30 FlexPen® jetzt in der Grünen Box

Der Fertigpen für den einfachen Einstieg
in die Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes



Fachkurzinformation

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). 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:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 03/2012. **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. NovoMix® 30, Changing Diabetes® und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Novo Nordisk Pharma GmbH**, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01, Fax: 01/408 32 04, kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009, www.novonordisk.at - 1305103FAFP



changing
diabetes®

Wir von Novo Nordisk verändern das Leben der Menschen mit Diabetes durch all unsere Entscheidungen, Aktionen und durch unsere Produkte. Wir engagieren uns durch Investitionen in die Forschung für die Heilung von Diabetes.

NovoMix® 30 FlexPen®
(Biphasisches Insulinaspart)

State of the Art: Wann und wie oft messen wir die Knochendichte?

E. Boschitsch

Kurzfassung: Über den Einsatz der Knochendichtemessung im Rahmen des Osteoporosemanagements besteht weitgehender Konsens, der in internationalen Leitlinien publiziert ist. Die Messung der Knochendichte stellt eine wichtige Untersuchung im Rahmen einer umfassenden Osteoporosediagnostik dar. Sie soll nicht isoliert, sondern gemeinsam mit klinischen Risikofaktoren und Labordaten beurteilt werden, um das individuelle Frakturrisiko einschätzen zu können. Computergestützte Vorhersagemodelle können dabei hilfreich sein. Die Intervalle zwischen Kontrollmessungen sind von den unterschiedlichen Verläufen der Erkrankung abhängig und variieren zwischen einem (nach Therapiebeginn oder -umstellung) und 5 Jahren. Zu prüfen

ist, ob ein früheres selektives Screening zu empfehlen wäre, da ein beachtlicher Teil der Frauen mit Fragilitätsfrakturen < 65 Jahre alt ist.

Schlüsselwörter: Knochendichtemessung, klinische Risikofaktoren, individuelles Frakturrisiko, Screening, Messintervalle

Abstract: When and How Often Do We Measure BMD? Indications for bone mineral density (BMD) tests to diagnose and manage osteoporosis have been defined in international guidelines. BMD measurements should not be used as isolated examinations but combined

with a compulsory and comprehensive evaluation of clinical risk factors and laboratory tests. Computer-assisted prediction tools may be helpful in estimating the patients' individual risk. BMD testing intervals depend on the course of the disease and should be scheduled between one (after initiating or changing therapy) and 5 years. It remains to be investigated whether an earlier selective screening should be recommended since a remarkable number of women with fragility fractures are below the age of 65. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (3): 7–11.**

Key words: bone mineral density (BMD) testing, clinical risk factors, individual fracture risk, screening, test intervals

■ Einleitung

Über den Einsatz der Knochendichtemessung zur Diagnose und zu Verlaufs- bzw. Therapiekontrollen im Rahmen des Osteoporosemanagements besteht weitgehender Konsens, dem evidenzbasierte Daten zugrunde liegen und der in internationalen und nationalen Leitlinien festgeschrieben ist [1–5]. Die Auslegung und praktische Umsetzung der dort publizierten Empfehlungen sind allerdings nicht uniform. Sie werden von den Kostenträgern des Gesundheitssystems durch unterschiedliche Limitierung der Kostenerstattung für die zu erbringenden Leistungen beeinflusst.

■ Die erste Messung der BMD

Die International Society for Clinical Densitometry (ISCD) und eine Reihe anderer wissenschaftlicher Gesellschaften [2] empfehlen die Messung der Knochendichte („bone mineral density“ [BMD]) bei Frauen ohne klinische Risikofaktoren für Frakturen das erste Mal mit 65 Jahren und bei Frauen mit Risikofaktoren bereits in der Peri- oder der frühen Postmenopause. Für Männer ohne Risikofaktoren wird die erste Messung mit dem 70. Lebensjahr, für Männer mit Risikofaktoren unabhängig vom Alter empfohlen (Tab. 1) [1, 2].

Die Prävalenz solcher Risikofaktoren (Tab. 2) ist hoch und entsprechend häufig sind auch osteoporotische Frakturen bei den betroffenen Frauen und Männern. Bestimmte Sozialversicherungsträger erschweren jedoch durch ihre restriktive Honorierungs- und Vertragspolitik zeitgerechte Knochendich-

temessungen bei Menschen mit Risikofaktoren, weil sie ihren Versicherten die Kosten nur ausnahmsweise erstatten.

■ Geschichte

1990 wurde in Wien das „Osteoporose-Screening“ eingeführt. Die Kassen haben damals die Messung der BMD und anfangs auch die Erfassung klinischer Risikofaktoren und Laboruntersuchungen ohne Alterslimit honoriert. Während die notwendigen Leistungen im diagnostischen und therapeutischen Bereich laufend dem neuesten Wissensstand entsprechend erweitert und verbessert wurden, ist die Honorierung der Knochendichtemessung drastisch reduziert und sind andere Leistungen, wie die zeitaufwendige Evaluierung von osteologisch relevanten Risikofaktoren und Laborparametern, ausführliche Befundbesprechungen, die Veranlassung weiterführender Untersuchungen, die Erstellung von Therapieplänen etc., komplett gestrichen worden.

■ Anfängliche lokale Versuche der individuellen Frakturklassifikation

Ende der 1980er-Jahre kamen die ersten Bestrebungen in Gang, anhand der BMD-Werte das Frakturrisiko zu kategorisieren. Allerdings lagen der Einschätzung des Risikos keine prospektiven Daten aus Screeningstudien, sondern nur Querschnittsdaten und erste Resultate aus Längsschnittstudien mit geringen Frakturzahlen zugrunde [6, 7]. Auch der BMD-unabhängige Einfluss klinischer Faktoren auf das Frakturrisiko wurde thematisiert, aber von einer integralen Beurteilung der BMD und des klinischen Risikos war damals keine Rede. Wir wollten freilich dem Wunsch der zuweisenden Kollegen nach einer praktischen Entscheidungshilfe für präventive und therapeutische Maßnahmen entsprechen und hatten deshalb erstmals den Versuch unternommen, das Gesamtrisiko durch Be-

Eingelangt am 14. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 20. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus dem Ambulatorium Klimax, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Ewald Boschitsch, Ambulatorium Klimax, A-1060 Wien, Linke Wienzeile 56; E-Mail: e.boschitsch@klimax.at

Tabelle 1: Indikationen zur Messung der BMD laut Leitlinien der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) 2007 [2].

- Frauen ab dem 65. Lebensjahr
- Postmenopausale Frauen < 65. Lebensjahr mit Risikofaktoren für Frakturen
- Perimenopausale Frauen mit klinischen Risikofaktoren, wie niedrigem Körpergewicht, vorangegangenen Frakturen oder Anwendung von Medikamenten, die das Risiko erhöhen
- Männer ab dem 70. Lebensjahr
- Erwachsene mit einer Fragilitätsfraktur
- Erwachsene mit Erkrankungen oder Funktionsstörungen, welche mit niedriger Knochendichte oder Knochendichteverlust assoziiert sind
- Erwachsene, die Medikamente einnehmen, welche mit niedriger Knochendichte oder Knochendichteverlust assoziiert sind
- Alle Personen, die eine medikamentöse Behandlung erhalten sollen
- Alle Personen, die eine Behandlung erhalten, um den Behandlungseffekt zu überprüfen
- Alle Personen, die keine Behandlung erhalten, aber bei nachgewiesenem Knochendichteverlust behandelt werden sollten
- Frauen, die eine Estrogentherapie absetzen, gemäß den angeführten Indikationen

Tabelle 2: Auswahl wichtiger Risikofaktoren, Erkrankungen und Medikamente, die mit niedriger Knochendichte oder Knochendichteverlust assoziiert sind

- Bereits erlittene Fraktur(en) ohne adäquates Trauma
- Hüft-Fraktur(en) bei Verwandten 1. Grades
- Späte Menarche
- Essstörungen
- Oligo- oder Amenorrhö
- Hyperprolaktinämie
- Frühe (chirurgische) Menopause
- Chronische Funktionsstörungen der Niere, Leber oder des Magen-Darm-Trakts
- Hyperthyreose (inklusive Überdosierung einer Substitution)
- Diabetes mellitus
- Rheumatoide Arthritis (primäre chronische Polyarthritis)
- Bewegungsmangel, Immobilisation
- Starker Gewichtsverlust, niedriges Körpergewicht
- Keine Sonnenexposition, wenig Milch und Käse
- Rauchen, Alkoholabusus
- Glukokortikoide, Aromatasehemmer, Depot-Gestagene, Protonenpumpenhemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Antiepileptika, Antikoagulantien

rücksichtigung beider Größen einzuschätzen. Wenn z. B. die Knochendichte zwischen 1 und 2 Standardabweichungen unter der mittleren „peak bone mass“ junger Erwachsener gelegen war und keine klinischen Risikofaktoren bekannt waren, stuften wir das Frakturrisiko als „gering erhöht“ ein. Wenn jedoch bei gleicher Knochendichte ein schwerwiegender Risikofaktor, etwa eine Hüftfraktur der Mutter oder eine Kortison-Medikation, angegeben worden war, klassifizierten wir das Frakturrisiko als „deutlich erhöht“.

■ WHO-Diagnosekategorien

Die Präsentation der Daten am 1. Österreichischen Osteoporoseforum 1993 fiel zeitlich mit der Diskussion um die „WHO-Diagnosekategorien“ zusammen. Diese wurden 1994 publiziert und in die Nomenklatur der Befundberichte übernommen (Tab. 3) [8]. Die klinischen Risikofaktoren waren grundsätzlich die gleichen, konnten aber damals nicht hinsichtlich ihres tatsächlichen Einflusses auf das Gesamtrisiko differenziert bewertet werden. In den folgenden Jahren haben verschiedene Arbeitsgruppen Rechenmodelle entwickelt, die durch Integration validierter Risikofaktoren eine bessere Vorhersage des Frakturrisikos ermöglichen sollen [9].

■ FRAX®

Das bekannteste Rechenmodell, das Fracture Risk Assessment Tool FRAX®, wurde 2008 publiziert [10]. Es inkludiert neben Alter und Geschlecht einige wichtige Risikofaktoren und optional die BMD des Oberschenkelhalses. Daraus lässt sich das prozentuelle 10-Jahres-Risiko für Hüft- und andere osteoporotische Frakturen kalkulieren und – bei korrekter Anwendung, wie seine Proponenten betonen – die Risikoeinschätzung gegenüber der alleinigen Messung der BMD verbessern [11–13]. Seine Kritiker halten dem entgegen, dass einfachere Modelle, die nur Alter und BMD allein oder Alter und vorangegangene Frakturen allein berücksichtigen, dem

komplexeren FRAX®-Modell ebenbürtig sind [14, 15]. Das ist mit ein Grund, warum der Fokus auf die Messung der BMD ungebrochen bleibt.

■ Messintervall

Um den Knochenverlust kontrollieren, den Zeitpunkt einer notwendigen Therapie rechtzeitig erkennen und deren Effekt überwachen zu können, steht insbesondere die Frage nach dem sinnvollen Intervall zwischen den Messungen im Mittelpunkt des Interesses. Mit den Ergebnissen einer in den USA durchgeführten und 2012 im *New England Journal of Medicine* publizierten Studie versuchten Gourlay et al., Strategien für das Screeningintervall von BMD-Messungen zu entwickeln [16]. Ihre Vorstellungen haben für reichlich Diskussionsstoff, u. a. in zahlreichen Leserbriefen, gesorgt [17–20].

■ Umstrittene rezente Studie im *New England Journal of Medicine*

Die Autoren analysierten die Daten von 4957 Frauen, die an der „Study of Osteoporotic Fractures“ (SOF) [21] teilgenommen hatten, zu Studienbeginn (1986) ≥ 67 Jahre alt waren und deren BMD-Werte in der Hüftregion (Femur-Hals oder Femur-Total) im normalen oder osteopenischen Bereich gelegen waren. Die Studie hatte das Ziel, nach einer bis zu 15 Jahre langen Beobachtungsdauer jenen Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem 10 % des Kollektivs das Stadium der Osteoporose erreicht hatten, bevor eine Hüft- oder klinische Wirbelkörperfraktur aufgetreten oder eine Therapie eingeleitet worden war. Das daraus mittels parametrisch kumulativer Inzidenzmodelle berechnete Zeitintervall wurde als sinnvoll für eine neuerliche Messung der BMD erachtet.

49 % der insgesamt 9704 SOF-Teilnehmerinnen wurden ausgeschlossen, weil sie entweder bereits eine Osteoporose

(25 %) oder osteoporotische Frakturen, eine Osteoporosetherapie oder für die Berechnungen nicht genügend notwendige BMD-Messungen hatten. Die Osteopenie wurde in ein mildes (T-Score $-1,00$ bis $-1,49$), ein moderates (T-Score $-1,50$ bis $-1,99$) und ein fortgeschrittenes Stadium (T-Score $-2,00$ bis $-2,49$) unterteilt.

Frauen mit fortgeschrittener Osteopenie entwickelten in 62,3 %, mit moderater in 20,9 % und mit milder Osteopenie sowie normalen Werten in 5,4 % eine Osteoporose. Die Intervalle, nach denen die Autoren die nächsten Knochendichtemessungen aufgrund ihrer Berechnungsmodelle vorschlugen, betrugen 1 Jahr bei fortgeschrittener Osteopenie, 5 Jahre bei moderater und 15 Jahre bei milder Osteopenie oder normalen Werten.

■ Kommentar der ISCD zur Studie im *New England Journal of Medicine*

Die ISCD reagierte prompt mit einer Stellungnahme, in der sie die Bedenken und Argumente vieler klinisch tätiger Osteologen gegen die Propagierung dieser Vorschläge und die isolierte Betrachtung der BMD zusammenfasste [22]:

- Frauen, die bis zum 67. Lebensjahr eine normale BMD oder eine milde Osteopenie aufweisen, werden auch danach selten eine Osteoporose entwickeln; d. h. wenn nach den ersten 15 postmenopausalen Jahren kein nennenswerter BMD-Verlust zu verzeichnen ist, ist das im Allgemeinen auch in den folgenden 15 Jahren nicht zu erwarten. Wenn jedoch in dieser Zeit Erkrankungen auftreten und/oder Medikamente verabreicht werden, die mit einem raschen BMD-Verlust und/oder erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind (Tab. 2), würden diese Frauen nicht als Risikopatientinnen identifiziert werden können.
- Der rasche BMD-Verlust tritt üblicherweise schon in den ersten postmenopausalen Jahren auf. In dieser Zeit sind BMD-Messungen in kürzeren Abständen sinnvoll, ebenso bei einschlägigen Erkrankungen oder Medikationen.
- Die Bewertung zusätzlicher Risikofaktoren, z. B. mittels FRAX®, ist neben der BMD-Messung unerlässlich, um das Frakturrisiko einschätzen zu können. Bei alleiniger Beurteilung der BMD würden viele Risikopatientinnen nicht die notwendige Therapie erhalten.
- Eine niedrige BMD an der Wirbelsäule wurde nicht berücksichtigt. Da diese jedoch mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht, muss sie in Therapieentscheidungen einbezogen werden.
- Frauen mit morphometrischen Kompressionsfrakturen, die häufig (bis zu 30 %) im osteopenischen Bereich auftreten, wurden nicht identifiziert. Diese Patientinnen haben eine klinische Osteoporose und ein hohes Risiko für weitere Frakturen. Sie sollen unbedingt behandelt werden.

■ Individuelles Frakturrisiko

Wenngleich die Knochendichtemessung eine zentrale und herausragende Stellung im Rahmen des Osteoporosemanagements einnimmt, soll die Bewertung des Frakturrisikos nicht allein auf Basis der BMD-Werte erfolgen. Das individuelle Frakturrisiko soll vielmehr durch Synopse der anamnestisch erfassten klinischen Risikofaktoren mit Laborbefunden und

Tabelle 3: WHO-Diagnosekategorien 1994 [8]

T-Score	Frakturrisiko
$< -1,0$	Normaler Befund
$-1,0$ bis $-2,4$	Osteopenie
$\leq -2,5$	Osteoporose
$\leq -2,5$ und Fraktur(en)	Manifeste Osteoporose

BMD-Resultaten ermittelt werden [17, 18]. Dabei können das strukturierte Procedere und die computergestützten Algorithmen der „Vorhersage-Tools“ im klinischen Alltag hilfreich sein und die Einschätzung des Frakturrisikos verbessern [9–11].

Einige Risikofaktoren wirken sich nicht negativ auf die BMD aus, z. B. der Typ-2-Diabetes (DM2). Hohe Blutzuckerspiegel bei Patienten mit DM2 führen zur Akkumulation von so genannten „advanced glycosylation end-products“ (AGE), die in die organische Knochenmatrix eingebaut werden [23]. Der Knochen imponiert dann zwar als dichtes Gewebe, hat aber reduzierte Materialeigenschaften. Die AGEs induzieren eine verminderte Elastizität und erhöhte Sprödigkeit und bewirken letztlich eine gesteigerte Frakturneigung. Viele Patienten mit DM2 haben also eine normale BMD, aber ein hohes Frakturrisiko; sie würden bei Fokussierung auf die BMD allein nicht als Risikopatienten identifiziert werden.

■ Kontrollmessungen der BMD

Neben dem Konsens über den Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung besteht prinzipiell auch Einigkeit darüber, weswegen, wann und wie oft Kontrollmessungen durchgeführt werden sollen (Tab. 4). Die Intervalle zwischen Messungen der BMD sind von den beschriebenen Indikationen und den Limitierungen der gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen, vor allem aber von den individuellen Verläufen der Erkrankung abhängig und variieren zwischen einem (nach Therapiebeginn oder -umstellung) und 5 Jahren. Längere In-

Tabelle 4: Indikationen für BMD-Kontrollmessungen laut Leitlinien der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) 2007 [2].

Kontrollmessungen der BMD sollen durchgeführt werden,
– um den Behandlungsbeginn bei nicht behandelten Patienten zu ermitteln. Bei signifikantem BMD-Verlust (siehe LSC) ist eine Therapie indiziert.
– um den Therapieerfolg zu überprüfen; die Entwicklung der BMD-Werte (Zunahme, Stabilisierung, Abnahme) wirkt sich auf den Therapieplan aus.
– um Personen zu identifizieren, die auf eine Therapie nicht ansprechen, und um bei BMD-Verlust sowohl die Therapie als auch sekundäre Ursachen neu zu bewerten.
– wenn die zu erwartende Änderung gleich oder größer als der LSC ist.
– wenn die individuelle klinische Konstellation dies erfordert. Typischerweise soll die erste Kontrolle ein Jahr nach Therapiebeginn oder -umstellung erfolgen. Sobald der Therapieerfolg bestätigt ist, können die Kontrollintervalle verlängert werden.
– wenn Situationen mit einem sehr raschen BMD-Verlust assoziiert sind (z. B. Kortisontherapie). Dann sollen Kontrollen in kürzeren als 1-Jahres-Intervallen durchgeführt werden.

tervalle sind wegen der abnehmenden Compliance/Adhärenz nicht empfehlenswert.

Sinnvoll ist die nächste Untersuchung erst, wenn ein messbarer Unterschied erwartet werden kann. Die relevante Größe dafür ist die kleinste signifikante Änderung der BMD, der „least significant change“ (LSC). Der LSC ist institutions- und untersucherabhängig und stellt ein wichtiges Präzisions- und Qualitätskriterium dar. Jedes Zentrum, das Knochendichtemessungen durchführt, muss für seine Untersucher die Berechnung des LSC vornehmen [24]. Je kleiner der LSC, desto früher ist ein Unterschied zum Vorbefund messbar. Der LSC ist in jenen Zentren am kleinsten, die – aufgrund von Aus- und Fortbildung der Mitarbeiter, internationaler Studienerfahrung und langjähriger Praxis – Qualitätskontrollen und Strategien zur Vermeidung von Fehlern bei der Lagerung, Messung und Analyse in ihre tägliche Routine integrieren. Demnach sind Kontrollmessungen der BMD prinzipiell in Zentren mit gutem Qualitätsmanagement in kürzeren Intervallen möglich.

■ Rahmenbedingungen

Wann und wie oft die BMD gemessen wird, ist zu einem beträchtlichen Teil davon abhängig, wie die Kostenträger des Gesundheitssystems die medizinischen Indikationen interpretieren. Sie nehmen entscheidenden Einfluss darauf, wer diese Untersuchung wann, wo und wie oft in Anspruch nehmen kann.

Die Knochendichtemessung ist obligatorisch in das Management der Osteoporose eingebunden und macht isoliert von den anderen diagnostischen Leistungen keinen Sinn, sondern stellt – im Gegenteil – ohne Synopse mit anderen Befunden eine riskante Fehlerquelle für therapeutische Entscheidungen dar. Trotzdem hat ein großer Kostenträger, die Wiener Gebietskrankenkasse (WGKK), zunächst die Leistungen auf verschiedene Anbieter aufgesplittet und danach ihren Versicherten die Kostenerstattung u. a. in einem osteologischen Zentrum verweigert, in dem seit > 20 Jahren all jene von der ISCD geforderten und für ein effizientes Osteoporosemanagement notwendigen Leistungen erbracht werden. Ein Großteil der Patienten muss nun einen Hürdenlauf über mehrere medizinische Institutionen im niedergelassenen Bereich absolvieren, um zumindest theoretisch die vorher unter einem Dach erbrachten Leistungen erhalten zu können.

Die Knochendichtemessung ist durch den Wildwuchs der Anbieter zu einer inflationären Untersuchung verkommen, deren Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar sind. Den meisten Patienten und auch vielen Ärzten ist nicht bewusst, dass man auf verschiedenen Geräten und von verschiedenen Untersuchern durchgeführte Messungen nicht vergleichen kann [2]. All das hat gravierende Folgen: Die Qualität der Betreuung von Patienten mit Osteoporose und Frakturrisiko sinkt und die Kosten im niedergelassenen und noch viel mehr im stationären Bereich steigen.

■ Früheres Screening

Die BMD soll entsprechend den internationalen Leitlinien eingebettet in eine umfassende Diagnostik an Zentren mit

osteologischem Knowhow gemessen werden. Die Messung wird bei Frauen mit Risikofaktoren in der Peri- oder der frühen Postmenopause (vor dem 65. Lebensjahr) und bei Männern mit Risikofaktoren unabhängig vom Alter empfohlen (Tab. 1, 2).

Da der Knochenabbau in den ersten postmenopausalen Jahren aufgrund des Estrogenmangels üblicherweise beschleunigt abläuft und zahlreiche klinische und laborchemisch nachweisbare Risikofaktoren ebenfalls bereits erfasst werden können, stellt sich die Frage, ob generell ein früheres selektives Screening, z. B. schon mit 55 statt erst mit 65 Jahren, zu empfehlen wäre [25, 26]. Diese Frage sollte insbesondere auch deswegen geprüft werden, weil ein beachtlicher Teil der Frauen mit Fragilitätsfrakturen jünger als 65 Jahre ist [25].

Im Lebensabschnitt zwischen 55 und 65 sind BMD-Messungen in kürzeren, vom LSC abhängigen Abständen sinnvoll, um Risikopatientinnen rechtzeitig identifizieren zu können [22]. Die Diagnostik und Therapieplanung oder die Therapie selbst sollen gut koordiniert, idealerweise unter einem Dach, ablaufen, um dem komplexen Krankheitsgeschehen der Osteoporose effizient begegnen zu können.

Die BMD ist eine zentrale diagnostische Maßnahme der Risikoquantifizierung, ohne sie ist eine zeitgemäße Diagnostik undenkbar. Allerdings muss man dem weitverbreiteten Irrtum, allein aufgrund der BMD-Resultate therapeutische Entscheidungen treffen zu können, entschlossen entgegenreten: Die BMD-Messung kann nur im Rahmen einer synoptischen Beurteilung von Patientendaten aus der Anamnese und Laborbefunden ihren Beitrag zur Einschätzung des Frakturrisikos leisten.

Die Mehrzahl osteoporotischer Frakturen, manchen Studien zufolge bis zu 80 % (!) [27], tritt bereits im osteopenischen und normalen BMD-Bereich auf. Deshalb ist auch für die Mehrheit der Patienten eine Therapie bei T-Werten > -2,5 notwendig, wenn das Frakturrisiko hoch ist, z. B. wenn das mit FRAX® errechnete 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen $\geq 3\%$ oder für bedeutende osteoporotische Frakturen insgesamt $\geq 20\%$ beträgt [28].

Die Antwort auf die Frage „Wann und wie oft messen wir die BMD?“ ist in den Leitlinien nachzulesen. Sie ist ebenso komplex wie die Osteoporose selbst mit ihren vielfältigen ursächlichen Faktoren und individuellen Verlaufsformen. Ob die Antwort zufriedenstellend für die betroffenen Patienten ausfällt, wird nicht zuletzt von weiteren Fragen – und den Antworten darauf – abhängen: Wer misst bei wem, in welchem Kontext und unter welchen Rahmenbedingungen des Sozialversicherungssystems die BMD, und welche sind die daraus gezogenen therapeutischen Konsequenzen?

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist der Ärztliche Leiter eines osteologischen Zentrums (KLIMAX Krankenanstalten BetriebsGmbH).

■ Relevanz für die Praxis

Der Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung ist durch Leitlinien geregelt. Bei Frauen mit Risikofaktoren sollte sie in der Peri- oder frühen Postmenopause erfolgen. Um das Frakturrisiko einschätzen zu können, müssen die BMD-Ergebnisse unbedingt in Synopse mit klinischen Risikofaktoren und Labordaten der Patienten beurteilt werden. Etwa ¾ aller osteoporotischen Frakturen treten bereits im osteopenischen und normalen BMD-Bereich auf. Die individuellen Verläufe der Erkrankungen determinieren die Zeitpunkte der Kontrollmessungen. Nach Beginn oder Umstellung einer Therapie soll die erste Kontrolle nach einem Jahr erfolgen. Die Intervalle weiterer Kontrollen hängen auch von der Präzision der Messungen des osteologischen Zentrums ab. Im Ambulatorium KLIMAX betragen sie zwischen 1 und 5 Jahre. Längere Intervalle sind wegen der abnehmenden Compliance/ Adhärenz nicht empfehlenswert.

Literatur:

1. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. J Clin Densitom 2008; 11: 75–91.
2. International Society for Clinical Densitometry Official Positions. Updated 2007. <http://www.iscd.org/official-positions/4th-iscd-position-development-conference-adult/> [gesehen 22.07.2013].
3. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Revised January 2010. <http://www.nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf> [gesehen 22.07.2013].
4. Bröll H, Resch H. Konsensus Osteoporose: Prävention & Therapie. Österreichische Ärztezeitung 2011 (Supplementum).
5. Initiative Arznei und Vernunft. Osteoporose Knochenbruchkrankheit. 3. Aufl. Mai 2010. http://www.aerztekammer.at/c/document_library/get_file?uuid=a32468a2-0de5-4fc6-a7b4-4be9568e40e1&groupId=1-0431 [gesehen 22.07.2013].
6. Cummings SR, Black D. Should perimenopausal women be screened for osteoporosis? Ann Intern Med 1986; 104: 817–23.
7. Melton LJ 3rd, Eddy DM, Johnston CC Jr. Screening for osteoporosis. Ann Intern Med 1990; 112: 516–28.
8. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137–41.
9. Collins GS, Michaëlsson K. Fracture risk assessment: state of the art, methodologically unsound, or poorly reported? Curr Osteoporos Rep 2012; 10: 199–207.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19: 385–97.
11. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, et al. The assessment of fracture risk. J Bone Joint Surg Am 2010; 92: 743–53.
12. Lewiecki EM, Compston JE, Miller PD, et al. Official positions for FRAX® bone mineral density and FRAX® simplification from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. J Clin Densitom 2011; 14: 226–36.
13. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 554–60.
14. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A

comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med 2009; 169: 2087–94.

15. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, et al. WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? J Bone Miner Res 2011; 26: 1774–82.
16. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. N Engl J Med 2012; 366: 225–33.
17. Cheung AM, Papaioannou A; Osteoporosis Canada Scientific Advisory Council Guidelines Committee. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis. N Engl J Med 2012; 366: 1546.
18. Lewiecki EM, Miller PD, Bilezikian JP. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis. N Engl J Med 2012; 366: 1546–7.
19. Yu EW, Finkelstein JS. Bone density screening intervals for osteoporosis: one size does not fit all. JAMA 2012; 307: 2591–2. Erratum in: JAMA 2012; 308: 1432.
20. Gourlay ML, Preisser JS, Ensrud KE. Bone density testing in older women. JAMA 2012; 308: 1428–9.
21. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Os-

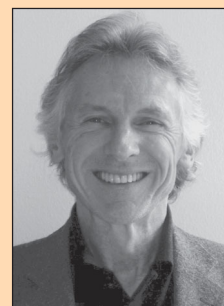
teoporotic Fractures Research Group. JAMA 1990; 263: 665–8.

22. ISCD response to Gourlay et al. (NEJM 2012; 366:225), 2012 Jan 20. <http://www.iscd.org/>
23. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, et al. Type 2 diabetes and bone. J Bone Miner Res 2012; 27: 2231–7.
24. ISCD Bone Densitometry Precision Calculating Tool. [http://www.iscd.org/\[gesehen 01/2013\]](http://www.iscd.org/[gesehen 01/2013]).
25. Siris ES, Brennan SK, Miller PD, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50–64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). J Bone Miner Res 2004; 19: 1215–20.
26. Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL. Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women. Ann Intern Med 2011; 155: 751–61.
27. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164: 1108–12.
28. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. Postgrad Med 2010; 122: 82–90.

Dr. med. Ewald Boschitsch

1968–1975 Medizinstudium in Wien, Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin bis 1978 in diversen Wiener Spitälern und zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe bis 1983 an der I. Universitäts-Frauenklinik in Wien. Oberarzt an der Gynäkologischen & Geburtshilflichen Abteilung des KH Lainz bis 1990. Wissenschaftliche Arbeiten am Ludwig-Boltzmann-Institut zur Erforschung und Behandlung der weiblichen Sterilität, Wien, sowie im Rahmen der International Association for Maternal and Neonatal Health (IAMANEH), Lome, Togo (Geburtshilfe), der Univ.-Klinik Düsseldorf und am Hammersmith Hospital, London (Gynäkologische Mikrochirurgie). Seit 1983 gynäkologisch-geburtshilfliche Ordination. Seit 1990 Ärztlicher Leiter des Ambulatoriums KLIMAX, Ambulatorium für Klimakterium und Osteoporose.

Schwerpunkte in Wissenschaft und Praxis: gynäkologische Endokrinologie, v. a. Fertilität/Sterilität, Klimakterium, Postmenopause, und Osteologie (Osteologie DVO).



Amenorrhö: Woran denken?

P. Frank-Herrmann, T. Strowitzki

Kurzfassung: Die Amenorrhö bezeichnet das Ausbleiben der Menstruationsblutung vor (primär) oder nach der Menarche (sekundär). Nach Ausschluss einer physiologischen Ursache lässt sich die Amenorrhö klinisch klassifizieren: hyperandrogenämische Amenorrhö, hyperprolaktinämische Amenorrhö, hypergonadotrope Amenorrhö, normo-/hypogonadotrope Amenorrhö oder anatomisch bedingte Amenorrhö. Die Ursache der Amenorrhö lässt sich in 95 % der Fälle mit einfachen diagnostischen Mitteln abklären, eine weitere Stufendiagnostik führt zu den seltenen Einzeldiagnosen. Die Therapieentscheidung hängt ab von der Prognose der jeweiligen Amenorrhö, der Therapierbarkeit, der Therapienotwendigkeit und zu berücksichtigenden Faktoren wie Kinderwunsch oder Kontrazeptionsbedarf. Indikationen für eine Hormon- (Ersatz-) Therapie sind die In-

duktion der pubertären Entwicklung, die Knochenmineralisation bzw. -protektion, das allgemeine Wohlbefinden und die Vermeidung klimakterischer Beschwerden, atrophischer Vaginitis und Dyspareunie.

Schlüsselwörter: primäre Amenorrhö, sekundäre Amenorrhö, Ovarialinsuffizienz, Hypogonadismus

Abstract: Amenorrhea: What Should Be Considered? Amenorrhea is the lack of menstrual bleeding before (primary) or after menarche (secondary). After excluding a physiological cause amenorrhea can be classified into etiological groups: amenorrhea due to hyperandrogenemia, amenorrhea due to hyperprolactinemia, hypergonadotropic amenorrhea, normo-/hypo-

gonadotropic amenorrhea, and amenorrhea due to anatomic reason. The cause of amenorrhea can be identified in 95 % with simple diagnostic tools, with further levels of diagnosis identifying rare diseases. The therapeutic decision depends on the prognosis of amenorrhea, the need for therapy and factors to consider such as a desire for conception or need for contraception. Indications for hormonal replacement therapy are induction of pubertal development, bone mineralisation and protection, general well-being, prevention of climacteric symptoms, atrophic vaginitis, and dyspareunia. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (3): 12–8.**

Key words: primary amenorrhea, secondary amenorrhea, ovarian insufficiency, hypogonadism

■ Einleitung

Unter dem Begriff der Amenorrhö unterscheidet man die primäre Amenorrhö (p. A.), die das Ausbleiben der ersten Spontanblutung (Menarche) bis zum vollendeten 16. Lebensjahr bzw. mehr als 2,5 Jahre nach der Thelarche bezeichnet, von der sekundären Amenorrhö (s. A.), einem mindestens 3-monatigen Ausbleiben der Blutung nach vorausgegangenen Spontanblutungen [1]. Der Übergang von einer Oligo- zu einer Amenorrhö ist fließend. Wird die Amenorrhö durch eine Spontanblutung beendet, kann maximal 1× eine Ovulation in den 14 Tagen vorher stattgefunden haben, ansonsten besteht Anovulation.

Neben der Infertilität kann die Amenorrhö je nach Ursache weitere gesundheitliche Implikationen haben. Bei Amenorrhö mit Estrogenmangel sind dies vor allem die Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose, klimakterischer Symptome und kardiovaskulärer Nachteile, bei Amenorrhö mit erhaltener Estrogensekretion und jahrelangem Bestehen das Risiko der Endometriumhyperplasie und bei primärer Amenorrhö die ausbleibende Pubertät.

Das Estrogendefizit bei Amenorrhö ist ein gut untersuchter Risikofaktor für eine Osteoporose. Der Knochensubstanzverlust und die Frakturrate korrelieren mit der Dauer der Amenorrhö und dem Ausmaß des Estrogendefizits [2–5].

Eingelangt am 12. März 2013; angenommen am 19. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Petra Frank-Herrmann, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440; E-Mail: petra.frank-herrmann@med.uni-heidelberg.de

Die Amenorrhö ist ein relativ häufiges Symptom (jeweils 3–5 % der Frauen im fertilen Alter), dem keine einheitliche Krankheitsentität zugrunde liegt. Es lässt sich jedoch meist mit relativ einfachen Methoden differenzialdiagnostisch abklären.

■ Klassifizierung der Amenorrhö

Die Ursachen der Amenorrhö sind vielfältig. Deshalb hat die WHO bereits vor Jahrzehnten eine Klassifikation vorgeschlagen (WHO I–VII), die seither für den klinischen Alltag immer wieder modifiziert wird [6]. Es ist sinnvoll, sich bei der Abklärung der Amenorrhö zunächst an Ätiologiegruppen zu orientieren (Tab. 1), bevor eine weiterführende Diagnostik zur gegebenenfalls seltenen Einzeldiagnose führt.

Durch Anamnese, gynäkologische Untersuchung, basalen Hormonstatus und gynäkologische Sonographie lässt sich die Amenorrhö in ca. 95 % der Fälle suffizient abklären.

Am Anfang steht immer der Ausschluss der physiologischen Amenorrhö, insbesondere einer Schwangerschaft oder der physiologisch eingetretenen Menopause bei einem Lebensalter > 40, und einer hormonell induzierten Amenorrhö (Gestagenpille, hormonelles Intrauterinpeessar, orale Kontrazeptiva im Langzyklus). Weitere physiologische Ursachen sind die Laktationsamenorrhö, die (normoprolaktinämische) postpartale Situation, die Perimenopause und die ersten Jahre nach der Menarche, letztere teils mit rezidivierenden monatelangen Amenorrhöen. Bei primärer Amenorrhö ist eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung auszuschließen.

Pathophysiologisch kommen als Ursachen einer Amenorrhö Anomalien des Genitaltraktes oder – am häufigsten – endokrinologische Ursachen mit konsekutiver Ovarialinsuffizienz

Tabelle 1: Klassifizierung der Amenorrhö

Klassifikation	Ätiologie	FSH	LH	Androgene	Prolaktin
Physiologische Situationen	Adoleszenz Schwangerschaft <i>Post partum</i> /Stillen <i>Post abortum</i> Perimenopause	N	N	N	N (↑ Stillen, Schwangerschaft)
Hyperandrogenämie	PCO-Syndrom Late-onset AGS Androgenproduzierender Tumor	N	N	↑ ↑ ↑↑	N
Hyperprolaktinämie	Idiopathisch Prolaktinom Psychopharmaka	N	N	N	↑
Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz (premature ovarian failure)	Chemotherapie/Radiatio Chromosomale/molekulargenetische Anomalien Autoimmunerkrankungen	↑	↑	N	N
Normo-/hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz	Übermäßiger Sport Essstörung (Untergewicht) Stress Postpill Schwere Allgemeinerkrankung Massive Hyper-/Hypothyreose Hypophysentumor bzw. -verletzung Kallmann-Syndrom	N oder ↓	N oder ↓	N	N
Anatomisch	Asherman-Syndrom Hemmungsmissbildungen (MRKH-Syndrom, Atresien)	N	N	N	N

infrage (anatomisches oder hormonelles Problem). In letzterem Fall stellt sich die Frage nach der Ebene der Störung:

1. Ovariell: immer hypergonadotrop (hohes FSH)
2. Hypothalamisch-hypophysär: normo- oder hypogonadotrop (das FSH ist im Normbereich oder erniedrigt durch die Störung der pulsatilen Freisetzung der Gonadotropine).

Die Häufigkeit der hormonellen Ursachen verteilt sich etwa wie folgt [7]:

- Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz: 42 %
- Hypothalamische Ovarialinsuffizienz: 32 %
- Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz: 21 %
- Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz: 5 %

Im Unterschied zur s. A. liegt der p. A. in 65 % der Fälle eine genetische Störung zugrunde, die zur Gonadendysgenese, zur Androgeninsensitivität oder zur Fehlbildung der Müller'schen Gänge mit anatomischen Anomalien führt [6]. Grundsätzlich sind jedoch alle Ursachen der s. A. auch bei der p. A. vorhanden.

■ Die ätiologischen Gruppen im Einzelnen (Tab. 1)

Hyperandrogenämie

Eine Hyperandrogenämie als Ursache einer Amenorrhö findet sich

- beim Polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS),
- beim nichtklassischen adrenogenitalen Syndrom (late-onset AGS) und
- bei androgenproduzierenden Tumoren der Nebennierenrinde.

Polyzystisches Ovarsyndrom

Das PCOS ist eine der häufigsten gynäkologisch-endokrinologischen Störungen (Prävalenz ca. 5–8 %, bei Frauen mit Oligo-/Amenorrhö 40 %). Nach dem Rotterdam-Konsensus von 2003 (ESHRE/ASRM) liegt die Diagnose vor, wenn 2 der 3 nachfolgenden Kriterien erfüllt sind [8]:

- Klinische (Hirsutismus, Akne) oder biochemische Zeichen der Hyperandrogenämie (Testosteron erhöht, LH/FSH-Quotient > 2)
- Oligo-/Amenorrhö
- Sonographisch polyzystische Ovarien

Des Weiteren finden sich in ca. 50 % der Fälle eine Adipositas, eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie und assoziierte Stoffwechselstörungen, die letztlich über eine Wirkung des Insulins und LH an den Thekazellen des Ovars zur Hyperandrogenämie führen [9–11].

Nichtklassisches AGS

Einer primären oder (meist) sekundären Amenorrhö verbunden mit Hirsutismus und Akne kann auch das nichtklassische AGS zugrunde liegen. Milde Enzymdefekte der adrenalen Steroidbiosynthese – in > 90 % der Fälle Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen – sind hier die Ursache der Hyperandrogenämie [12]. Im Gegensatz zum PCOS ist hier neben Testosteron auch das adrenale DHEAS erhöht. Das klassische AGS wird nicht über eine Amenorrhö diagnostiziert, da es über das intersexuelle Genitale oder über eine Nebennierenrindeninsuffizienz bereits bei Geburt auffällt und entsprechend substituiert wird.

Androgenproduzierender Tumor

Ein androgenproduzierender Tumor ist sehr selten und fällt durch exzessiv erhöhte Testosteronspiegel und eine entspre-

chende Anamnese (akut aufgetretene Androgenisierungserscheinungen) auf.

Komplette Androgeninsensitivität

Die komplette Androgeninsensitivität (cAIS; früher: hairless woman) ist ein Sonderfall der primären Amenorrhö mit Hyperandrogenämie. Patientinnen mit cAIS haben einen 46,XY-Karyotyp bei weiblichem Phänotyp (XY-Mädchen), intraabdominell oder in der Leiste gelegene funktionsfähige Hoden, eine blind endende Vagina (Uterus fehlt), meist spärliche Pubes- und Axillarbehaarung bei normaler weiblicher Brustentwicklung und ausbleibender Menarche. Aufgrund der funktionstüchtigen männlichen Gonaden liegen AMH- und Testosteronspiegel im männlich normalen Bereich bei in der Regel normogonadotropem FSH und hohen LH-Spiegeln.

Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie, oft 4–6-fach über der Norm, kann durch ein Prolaktinom, durch die Einnahme dopaminergischer Medikamente (Psychopharmaka, Antiemetika, Antihypertensiva) oder idiopathisch bedingt sein – teils ohne wegweisende Galaktorrhö. Eine Hypothyreose als Ursache der Hyperprolaktinämie sollte ausgeschlossen (basale TSH-Bestimmung) bzw. internistisch therapiert werden. Eine leichte Hyperprolaktinämie, die allerdings nicht für eine Amenorrhö ursächlich ist, könnte durch Stress oder Manipulation der Mammillen vor der Blutentnahme bedingt sein [7].

Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz

Bei der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz bzw. bei hypergonadotropem Hypogonadismus handelt es sich um eine Schädigung oder Fehlanlage der Ovarien, die sich als primäre Amenorrhö oder als „premature ovarian failure“ (sekundäre hypergonadotrope Amenorrhö vor dem 40. Lebensjahr) bei vorzeitiger Erschöpfung der Follikelreserven äußert.

Die Gonaden können durch Chemotherapie, Radiatio, Autoimmunprozesse, systemische Infektionen etc. geschädigt werden.

Gonadendysgenesien

Gonadendysgenesien (GD) beruhen auf einer angeborenen Fehlentwicklung oder fehlenden Anlage der Gonaden. Bei vollständigem Funktionsverlust entstehen Stranggonaden und ein weiblicher Phänotyp mit Scheide und Uterus. Dies ist auch bei männlichem Karyogramm der Fall, da das Testosteron zur Ausbildung der männlichen Geschlechtsorgane fehlt und kein testikuläres Anti-Müller-Hormon (AMH) die Entwicklung des Uterus beim Mann verhindert. Bei normaler Körpergröße und oft ohne assoziierte Fehlbildungen (ausgenommen das Turner-Syndrom) ist die primäre Amenorrhö mit ausbleibender Brustentwicklung das erste Symptom, das den Betroffenen auffällt und sie dann in die gynäkologische Sprechstunde führt. Sofern eine Restfunktion der Gonaden besteht (partielle Gonadendysgenese), kommt es bei einer 46,XX-GD oder einem Turner-Mosaik zum „premature ovarian failure“ (POF), bei einer 46,XY-GD zum ambivalenten äußeren Genitale [13]. Aktuell versucht die POF-Forschung entsprechende Genmutationen (Fragile X, POF 1-3, Kiss, Dazl etc.) zu identifizieren [14].

Selten handelt es sich bei der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz um funktionstüchtige Ovarien mit defektem FSH-Rezeptor („resistent ovary syndrome“) [15].

Normo-/hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz

Hypothalamische Amenorrhö

Die ungenügende pulsatile Stimulation des Hypophysenvorderlappens durch GnRH führt zur so genannten hypothalamischen Amenorrhö. Diese große Gruppe wird dominiert von der funktionellen hypothalamischen Amenorrhö (FHA). Ihr kann ursächlich jegliche Form von physischem oder psychischem Stress zugrunde liegen, der über die Verarbeitung im Hypothalamus den Zyklus beeinträchtigt, ebenso wie Essstörungen, Leistungssport, schwere Allgemeinerkrankungen und die Postpill-Amenorrhö. Diese Formen der Amenorrhö sind reversibel, eine genetische Disposition konnte gezeigt werden [16].

Anatomische Ursachen

Deutlich seltener sind anatomische Ursachen wie Verletzung des Hypophysenstiels, Hypophysentumoren (außer Prolaktinom; auf neurologische Symptome achten!), sehr selten sind Genmutationen (Mutationen des GnRH oder des GnRH-Rezeptors), die in der Regel mit primärer Amenorrhö verbunden sind, wie z. B. das Kallmann-Syndrom.

Die Gonadotropine FSH und LH sind meist im Normbereich. Eine hypogonadotrope Situation ($\text{FSH} < 1$) besteht bei schwerwiegenden Störungen wie der Anorexia nervosa oder dem Kallman-Syndrom (durch fehlende pulsatile Sekretion von GnRH).

Untergewicht/Sport

Schon eine Diät, insbesondere jedoch Untergewicht, führt u. a. über erniedrigte Leptinspiegel zu einer Suppression der gonadalen Achse und damit zur Amenorrhö [17]. Der Einfluss von übermäßigem Sport/Leistungssport auf die hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz kann durch das Essverhalten bei bestimmten Sportarten wie Ballett verstärkt werden und zur Symptomtrias weiblicher Athleten führen (Essstörung, Amenorrhö, Osteoporose = „female athlete's triad“) [18].

Postpill-Amenorrhö

Bei der Postpill-Amenorrhö kann die Menstruation nach Absetzen von hormonellen Ovulationshemmern über ein halbes Jahr, in Einzelfällen noch länger, ausbleiben. Sie ist eine Ausschlussdiagnose bei unauffälliger Basisdiagnostik und ist insofern wichtig, als sie den größten Teil der idiopathischen Amenorrhöen erklärt und unnötige Spezialdiagnostik und Übertherapie verhindert. Mittlerweile liegen prospektive Kontrollstudien vor, die diese Form der Amenorrhö bestätigen und die spontane Regeneration der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse zeigen [19–21].

Hyper- oder Hypothyreose

Die Schilddrüsenfunktion hat nur bei ausgeprägter und anhaltender Hyper- oder Hypothyreose Einfluss auf die Ovarfunktion. Der basale TSH-Wert sollte mit untersucht und insbesondere bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch reguliert werden [22].

Anatomische Ursachen

Bei unauffälligem Hormonspiegel müssen auch Anomalien des Genitaltraktes (Abflussbehinderung nach Konisation, Asherman-Syndrom, genitale Fehlbildung) ausgeschlossen werden, bei primärer Amenorrhö auch kongenitale anatomische Entwicklungsstörungen wie Atresien im Zervix-, Vaginal- oder Hymenbereich und das MRKH- (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-) Syndrom (Uterus- und Vaginalaplasie). Auch beim MRKH-Syndrom sind die Gonaden weiblich und unauffällig angelegt, weshalb ein ovarieller Zyklus mit Ovulationen besteht ohne zunehmende Schmerzsymptomatik wie bei den Atresien (Hämatometra durch Abflussbehinderung).

■ Basisdiagnostik

Mittels Anamnese, gynäkologischer Untersuchung, orientierendem Hormonstatus und Sonographie des kleinen Beckens lassen sich bereits ca. 95 % der Amenorrhöen abklären.

Hormonanalytik

Zur basalen Hormonanalytik gehören folgende Parameter: FSH, LH, LH/FSH-Quotient, Estradiol, Prolaktin, Testosteron (oder Androstendion), DHEAS, TSH und T4.

Wichtig: Estradiol immer mitbestimmen, um zu erkennen, ob eine Situation vergleichbar mit dem Zyklusbeginn vorliegt, da sich die meisten der relevanten Hormone zyklusabhängig erheblich verändern. Eine vorherige 14-tägige Gestagengabe ist nur bei unklaren Befunden sekundär erforderlich.

Zeitpunkt

Nach einer Amenorrhö von 3–6 Monaten sollte eine Basisdiagnostik erfolgen. Anschließend kann bei normogonadotroper Situation, Normoandrogenämie, Normoprolaktinämie und Euthyreose bei knochensuffizientem Estradiol-Spiegel (>35 pg/ml) unter 3-monatlicher Hormonkontrolle weiter abgewartet werden.

■ Weiterführende Diagnostik

Hyperandrogenämie bzw. PCOS

- Insulinresistenz (IR-HOMA), auch bei schlanken Frauen
- Gegebenenfalls weitere metabolische Parameter (oGTT, Dyslipidämie)
- Bei Kinderwunsch: Ausschluss nichtklassisches AGS: ACTH-Test, gegebenenfalls molekulargenetische 21-Hydroxylase-Abklärung
- Androgene massiv erhöht:
 - Ausschluss Nebennierenrindentumor bzw. ovarieller Tumor
 - Ausschluss: Androgeninsensitivität (Karyogramm, Sonographie)

Ausgeprägte Hyperprolaktinämie (Prolaktin > 40–50 ng/ml)

- MRT (Sella): Abklärung Mikro-/Makroprolaktinom
- Perimetrie (Druck des Tumors auf das Chiasma opticum)
- Bei deutlich erhöhtem Prolaktinspiegel ohne klinische Symptome: Abklärung des Anteils an bioaktiv schwächerem Makroprolaktin

Hypergonadotrope Situation

- AMH (Anti-Müller-Hormon als Marker für die ovarielle Reserve)
- Karyogramm (obligat bei hypergonadotroper primärer Amenorrhö), gegebenenfalls ergänzt durch weiterführende genetische Untersuchungen in Speziallabors (z. B. SRY+)

Hypogonadotrope Situation

- GnRH-Test zur Differenzierung von hypothalamischen und hypophysären Störungen
- Gegebenenfalls MRT (Sella), besonders bei zusätzlich neurologischen Symptomen

Bei Verdacht auf länger bestehendes Estrogendefizit (> 1 Jahr)

- Osteodensitometrie (zur Feststellung einer Osteopenie/Osteoporose)

Bei Verdacht auf uterine Amenorrhö (z. B. Synechien des Uteruskavums)

- Estrogen-Gestagen-Test

Verlaufsbeobachtung der Ovarialinsuffizienz

Die Amenorrhö ist die schwerwiegendste Form der Ovarialinsuffizienz, leichtere Formen sind der anovulatorische Zyklus, die Lutealinsuffizienz und die protrahierte Follikelreifung mit Oligomenorrhö [23]. Die Rückkehr des Spontanzyklus – z. B. unter Metformin-Therapie oder spontan bei der Postpill-Amenorrhö – erfolgt meist zunächst über eine Oligomenorrhö, bis sich dann nach weiteren Monaten gegebenenfalls ein regelmäßiger Rhythmus einstellt. Dies kann durch ein differenziertes Zyklusmonitoring nach der Sensi-plan-Methode durch die Patientin selbst beobachtet werden [24, 25]. Die vaginale Zervixschleimsekretion gibt Hinweise auf die ovarielle/estrogene Aktivität bei Oligo-/Amenorrhö, Temperaturmessung ist erst sinnvoll, sobald estrogene Symptome oder vaginale Blutungen auftreten [26]. Ausnahme: Bei Verdacht auf uterine Amenorrhö oder MRKH-Syndrom kann ein ovulatorischer Zyklus mit hyperthermer Lutealphase nachgewiesen werden.

■ Therapie

Die Therapieentscheidung hängt ab von

- der Prognose der jeweiligen Amenorrhö
- der Therapierbarkeit
- der Therapienotwendigkeit
- zusätzlich zu berücksichtigenden Faktoren:
 - Kinderwunsch
 - Wunsch nach Fertilitätserhalt
 - Kontrazeptionsbedarf
 - Kosmetische Wünsche (Akne, Hirsutismus)

Therapie der Amenorrhö bei Hyperandrogenämie

Die Diagnose PCOS ist heute keine automatische Indikation für antiandrogen wirksame Ovulationshemmer mehr, sofern lediglich leichtere Zyklusstörungen bestehen.

Indikationen stellen der Leidensdruck bei Akne und Hirsutismus wie auch die Amenorrhö dar.

Bei Adipositas kann eine Gewichtsreduktion mit oder ohne Metformin (Ausschlusskriterien und „off-label use“ beachten) die Insulinresistenz und Hyperandrogenämie verringern und so zur Rückkehr des Spontanzyklus führen [27].

Bei Kinderwunsch und bekanntem 21-Hydroxylase-Mangel sollte der Partner aufgrund des autosomal-rezessiven Vererbungsmodus ebenfalls untersucht und in der Frühschwangerschaft gegebenenfalls eine Kortison-Therapie durchgeführt werden, um ein intersexuelles Genitale bei weiblichen Embryonen zu verhindern [12].

Therapie der Amenorrhö bei Hyperprolaktinämie

Die tumorbedingte Hyperprolaktinämie an sich stellt eine Indikation zur medikamentösen Therapie dar, die idiopathische Form dann, wenn sie zu schwerwiegenden Zyklusstörungen wie der Amenorrhö führt. Für die Therapie stehen Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurid, Quinagolid und Cabergolin) mit unterschiedlichem pharmakologischem Profil und Verträglichkeit zur Verfügung. Bei medikamenten-induzierter Hyperprolaktinämie ist ein Wechsel der Medikation anzustreben (keine Prolaktinhemmer bei Psychopharmakaeinnahme) [7].

Prinzipielles zur Hormontherapie

Ist die Amenorrhö nicht ursächlich zu behandeln bzw. kommt es zu keiner spontanen Zyklusregulation, ist eine Hormontherapie indiziert:

- Üblicherweise eine Hormonersatztherapie (enthält Estradiol, das risikoärmer ist als das Ethinylestradiol, das die meisten Ovulationshemmer beinhalten) [1, 5]
- Bei Kontrazeptionsbedarf: Ovulationshemmer [28]
- Bei Kinderwunsch: hormonelle Stimulationstherapie, bei hypergonadotroper Amenorrhö ist keine hormonelle Stimulation möglich

Indikationen für eine Hormontherapie sind:

- Induktion der pubertären Entwicklung, insbesondere des Brustwachstums
- Knochenmineralisation bzw. -protektion
- Allgemeines Wohlbefinden, Vermeidung klimakterischer Beschwerden, atrophischer Kolpitis und Dyspareunie

Hinweise zur Hormonersatztherapie [1, 5]

- Sofern ein Uterus vorhanden ist, muss zur Endometriumprotektion das Estradiol mit einem Gestagen kombiniert werden, gegebenenfalls bis zum Erreichen des normalen Menopausealters.
- Ist kein Uterus vorhanden, erfolgt eine Estradiol-Monotherapie.
- Die transdermale Therapie ist der oralen wegen der geringeren Erhöhung des Thrombophilierisikos vorzuziehen.
- Die effektive Tagesdosis beträgt bei oraler Einnahme 1–2 mg Estradiolvalerat oder 1–2 mg mikronisiertes Estradiol, bei transdormaler Applikation 50 µg (Pflaster oder Gel).
- Wenn keine zyklische Blutung erwünscht oder sinnvoll ist (bei Dysmenorrhö, zyklischer Migräne, körperlicher Behinderung etc.), ist bei hypergonadotroper Amenorrhö die kontinuierliche Einnahme von Estradiol und Gestagen möglich.

- Bei Mädchen mit Gonadendysgenese wird vor der Kombinationstherapie die Brustentwicklung mit einer 1–2-jährigen E2-Monotherapie induziert [13].

Weitere therapeutische Maßnahmen

- Lebensstilmodifikation, gegebenenfalls psycho- bzw. verhaltenstherapeutisch unterstützt (Essstörung, exzessiver Sport).

■ Relevanz für die Praxis

Es wird ein umfassender Überblick über die häufigen und seltenen Ursachen der Amenorrhö gegeben, die in 95 % der Fälle mit einfachen diagnostischen Maßnahmen abgeklärt werden kann. Die entsprechenden Therapien und die Sexualhormontherapie werden in Grundzügen dargestellt.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg). Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 4. Aufl. Springer, Heidelberg, 2008.
2. Davis MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhea. *BMJ* 1990; 301: 790–3.
3. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, et al. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 12–5.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–95.
5. AWMF online. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause – S3-Leitlinie. 2009. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 1): 148–55.
7. Mattle V, Wildt L. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz – ein Update. Teil 2: Hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 106–12.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
9. Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 178–81.
10. Strowitzki T, Halser B, Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 45–51.
11. Strowitzki T. Polyzystisches Ovarsyndrom. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2008; 48: 1–2.
12. Rabe T, Reisch N, Bettendorf M, et al. Das Adrenogenitale Syndrom bei der Frau. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF e.V. und des BVF e.V. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2012; 9: 201–24.
13. Frank-Herrmann P, Strowitzki T. Gonadendysgenese aus gynäkologischer Sicht. *Gynäkologe* 2012; 45: 695–706.
14. Vogt PH. Genetische Grundlagen der andrologischen Subfertilität. *Gyn Endokrinologie* 2007; 5: 13–20.
15. Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J, et al. A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4866–72.
16. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2011; 364: 215–25.
17. Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987–97.
18. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, et al. Osteopenia in exercise-associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3162–8.
19. Frank-Herrmann P, Gnath G, Baur S, et al. Zyklusverhalten nach Absetzen von oralen Kontrazeptiva. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006; 3: 54–7.
20. Nassaralla CL, Stanford JB, Daly KD, et al. Characteristics of the menstrual cycle after discontinuation of oral contraceptives.

J Womens Health (Larchmt) 2011; 20: 169–77.

21. Gnath C, Frank-Herrmann P, Schmoll A, et al. Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 307–17.

22. Janssen OE, Benker G. Schilddrüse: Reproduktionsmedizinische Aspekte – Update 2011. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8: 22–31.

23. Frank-Herrmann P, Gnath C, Baur S, et al. Determination of the fertile window: Reproductive competence of women – European cycle databases. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 305–12.

24. Gnath C, Frank-Herrmann P, Bremme M, et al. Wie korrelieren selbstbeobachtete

Zyklussympptome mit der Ovulation? *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 650–4.

25. Arbeitsgruppe NFP. Natürlich und sicher. Ein Leitfaden. 18. Aufl. Trias, Stuttgart, 2011.

26. Raith E, Frank P, Freundl G. Natürliche Familienplanung heute. 5. Aufl. Springer, Heidelberg, 2013.

27. Wallwiener LM, Rösner S, Goeckenjan M, et al. Therapieoptionen bei polyzystischem Ovarsyndrom mit und ohne Kinderwunsch. *Gyn Endokrinologie* 2011; 9: 97–101.

28. Rabe T (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie – Stellungnahmen der DGGEF eV. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF). 2012 <http://www.dggef.de/page52/index.html>

Dr. med. Petra Frank-Herrmann

Fachärztin in der Ambulanz für gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen mit Leitung der Spezialsprechstunde für Störungen der Geschlechtsentwicklung und Leitung der Sprechstunde für Kinder- und Jugendgynäkologie.



■ Appendix: Kasuistiken aus unserer gynäkologisch-endokrinologischen Sprechstunde

26-jährige Patientin, sekundäre Amenorrhö, Kinderwunsch

Anamnese: Hirsutismus, Akne, BMI 22

Hormonstatus: Testosteron 0,9, DHEAS in der Norm, erhöhte Insulinresistenz (IR-HOMA = 5,8), 21-Hydroxylase-Defekt molekulargenetisch ausgeschlossen

Ultraschall: Polyzystische Ovarien

Diagnose: PCOS

Therapie: Metformintherapie 3 × 500 mg/d (off-label), darunter Oligomenorrhö; Zyklusmonitoring und Konzeption im 3. Zyklus (ca. 38. Zyklustag)

17-jährige Patientin, primäre Amenorrhö bei juveniler rheumatoider Erkrankung (Erstdiagnose vor 3 Jahren)

Anamnese: Thelarche mit 13a, 1× Schmierblutung mit 14

Ganzkörperinspektion: Brustentwicklung B3, Schambehaarung P3

Genitale Inspektion und labiale Traktion: Nicht estrogenisiertes Genitale

Ultraschall: Uterus klein, Ovarien nicht darstellbar

Hormonstatus: FSH 94 U/l, LH 36 U/l, E2 7 pg/ml, Testosteron 0,3, AMH < 0,01

Chromosomensatz: Weiblich, unauffällig

Diagnose: Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz

Therapie: Kombinierte Hormonersatztherapie

16-jährige Patientin, primäre Amenorrhö

Anamnese: Thelarche und Pubarche mit 14a, seit 1a Wachstumsschub, rezidivierender Ausfluss

Ganzkörperinspektion: Brustentwicklung und Schambehaarung: Tanner B4, P3–4

Genitale Inspektion und labiale Traktion: Estrogenisiertes Genitale, Hymen wulstig

Ultraschall: Uterus und Ovarien klein, Endometriumreflex vorhanden

Hormonstatus: FSH und LH normogonadotrop, Normoandrogenämie, Euthyreose

Diagnose: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (Zeitachse der pubertären Entwicklungszeichen beachten)

16-jährige Patientin, primäre Amenorrhö

Anamnese: Thelarche und Pubarche mit 11a, Wachstum und Gewicht in der Norm, seit 2–3a zyklische Unterbauchbeschwerden (leicht, 1 d)

Ganzkörperinspektion: Brustentwicklung und Schambehaarung: Tanner B4, P5

Genitale Inspektion und labiale Traktion: Vaginalplatte/-grübchen

Ultraschall: Kein Uterus darstellbar, unauffällige Ovarien mit normalem Follikelbesatz

Diagnose: MRKH-Syndrom (keine diagnostische Laparoskopie erforderlich, es sei denn zur späteren Anlage einer Neovagina)

19-jährige Patientin, sekundäre Amenorrhö

Kommt mit der Frage, ob sie wieder fruchtbar sein könnte und gegebenenfalls verhüten muss.

Anamnese: Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie (CT) und Radiatio, Cyclo-Progynova seit 2 Jahren, Menarche mit 13a, Primärzyklus regelmäßig, ALL + CT + Radiatio vor 2 Jahren, seither Amenorrhö

Hormonstatus: Vor HRT: FSH 40 U/l, E2 10 pg/ml, AMH < 0,01, aktuell: FSH 9

Ultraschall: Endometrium strichförmig, Ovarien unauffällig

Rat: (1) Absetzen der Hormontherapie und FSH-Bestimmung und (2) Kontrazeption auch bei hohen Gonadotropin-Spiegeln notwendig, da spontane Regeneration der gonadalen Achse möglich ist.

28-jährige Patientin, sekundäre Amenorrhö

Anamnese: Amenorrhö seit Absetzen des Ovulationshemmers vor 3a, rezidivierend Hormone zum Auslösen der Blutung eingenommen, zuletzt vor 4 Monaten, Menarche mit 14a, seit dem 17. Lebensjahr Ovulationshemmer zur Kontrazeption, Primärzyklus regelmäßig, BMI 21, kein Stress, keine Erkrankungen, keine OPs

Hormonstatus: FSH 3 U/l, LH 2 U/l, E2 43 pg/ml, Normoandrogenämie, Normoprolaktinämie, Euthyreose, AMH 8

Ultraschall: Endometrium strichförmig, Ovarien unauffälliger Follikelbesatz, nicht PCO-typisch

Diagnose: Postpill-Amenorrhö

Therapie:

– Abwarten unter 3-monatlicher Kontrolle von FSH, LH, Estradiol

- Zyklusmonitoring: Rezidivierende Zervixschleimepisodes
- Rückkehr des Spontanzklus 6 Monate nach der letzten Hormoneinnahme

15-jährige Gymnasiastin, primäre Amenorrhö

Anamnese: Patientin klagt über kleinen Busen, BMI 20, Körpergröße 163 cm

Inspektion und gynäkologische Untersuchung: Tanner B2, P3, nicht estrogenisiertes Genitale

Ultraschall: Uterus und Ovarien nicht sicher feststellbar

Hormonanalytik: FSH 150, LH 46, E2 < 5, AMH < 0,1, Testosteron 0,3

Chromosomenanalyse: 46, XY

Diagnose: 46,XY-Gonadendysgenese (Swyer)

Therapie:

1. Entfernung der Gonaden (Histologie: Dysgerminom beidseits)
2. Laparotomie mit Hysterektomie, Chemotherapie
3. Hormonersatztherapie transdermal mit Östradiol-Gel

Fachkurzinformation zur gegenüberliegenden Seite

Bezeichnung des Arzneimittels: 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 Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml. Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten. Somatropin wird in *Escherichia Coli* Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist eigentlich „natriumfrei“. 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® ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei 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 $\leq$ 2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS $\leq$ 1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter $\leq$ 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 ($\leq$ SDS), 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. Somatropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorwachstum abgebrochen 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 Wachstumshormon-Therapie 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:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Kurzfachinformation: April 2013

Kinderleicht und einfach groß!

Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie
und Ihre Patienten.



HumatroPen 6, 12, 24 mg

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



Humatrope®
somatropin

Optimierung der Gesichtsklassifikation bei der Erkennung von Akromegalie

R. Frohner¹, R. P. Würtz², R. Kosilek¹, H. J. Schneider¹

Kurzfassung: In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gesichtsklassifikation mittels Gesichtsfotographien zur Diagnostik von Akromegalie mit guten Ergebnissen eingesetzt werden kann. In diesem Artikel werden die grundlegende Vorgehensweise der Klassifikation mittels der Software FIDA erläutert sowie Optimierungsansätze mit dem Ziel diskutiert, diese Methode näher an den klinischen Einsatz zu bringen.

Die Gesichtsklassifikation basiert auf „Knotenpunkten“, die verteilt über die jeweilige Frontal- und/oder Seitenansicht des Gesichts platziert werden und den so genannten „Graphen“ bilden. Mittels mathematischer Verfahren erfolgt eine Analyse der zugrunde liegenden Textur des Bildes sowie die Auswertung geometrischer Informationen.

Untersucht wird, wie sich die Reduktion von als irrelevant eingestuften Knoten auf das Klassifikationsergebnis auswirkt. Ebenso wird untersucht, wie sich neu definierte Knoten, die die typischen morphologischen Veränderungen der akromegalen Erkrankung im Gesicht berücksichtigen, auf die Klassifizierungsergebnisse auswirken. Die interne Validierung erfolgt an einem Datenset bestehend aus 57 an Akromegalie erkrankten Probanden (29 weiblich, 28 männlich) sowie 59 Kontrollen (29 weiblich, 30 männlich).

Die externe Validierung wird an einer weiteren Stichprobe gemessen, die zum Zeitpunkt der

Präsentation auf der Tagung der European Neuroendocrine Association 2012 in Wien 13 akromegale Patienten (7 weiblich, 6 männlich) sowie 45 Kontrollen (25 weiblich, 20 männlich) umfasste. Die Datenbank wird ständig durch neue Probanden aus verschiedenen Quellen erweitert.

Erste Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung von Graphen mit reduzierten Knoten und von neuen Sets von Knoten unter Einbeziehung typischer morphologischer Veränderungen des Gesichts die Klassifizierung weiter verbessert.

Diese Ergebnisse ermutigen zu weiteren Untersuchungen an einer erweiterten Datenbank.

Schlüsselwörter: Akromegalie, Gesichtsklassifikation, Gesichtserkennung, Gabor-Wavelets, Gabor-Features, Syndrom, Diagnostik

Abstract: Optimising Strategies for Face Classification in the Detection of Acromegaly. It has been shown that face classification software might help distinguish between subjects with and without acromegaly on regular photographs. In this project, we investigated several aspects that will be necessary and helpful to bring this recognition method closer to clinical application.

Face classification was based on “nodes” placed on frontal and lateral photographs of indi-

viduals and analysis of the underlying texture and geometric relations. We analysed whether omission of nodes considered less relevant would change classification rates, and how a novel set of nodes referring to the most common morphological changes of the face will affect the classification rate. Internal verification was done on a data set with 57 acromegalic patients and 59 controls. External verification was done on a data set consisting of 13 acromegalic patients (7 female, 6 male) and 45 controls (25 female, 20 male).

Preliminary data in the validation set showed improvement using graphs with omission of irrelevant nodes and inclusion of new nodes.

In conclusion, adaptation, such as reduction of nodes associated with unwanted noise and graph design referring to the most common morphological changes in the face, can improve correct classification rates in the detection of acromegaly by means of a face classification software. These results are encouraging. Further analyses in an increasingly large database are ongoing. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (3): 20–4.**

Key words: acromegaly, face recognition, gabor wavelets, gabor features, facial pattern, syndrome diagnosis, face classification

■ Einleitung

Akromegalie ist eine systemische Erkrankung, die durch eine übermäßige Wachstumshormonausschüttung bedingt ist. Hierdurch kommt es zu Veränderungen am Körper und im Gesicht mit Vergrößerung von Händen, Füßen, Kinn und Unterkiefer, Ohren, Nase und Augenbrauenwülsten. Hinzu kommen Veränderungen der Haut und der inneren Organe und Komplikationen wie Zuckerkrankheit, Bluthochdruck, Schlafapnoe-Syndrom, Herzkrankheiten und Tumoren [1–5].

Leider wird bei vielen Menschen diese Erkrankung übersehen und die Diagnose im Schnitt erst 6–10 Jahre nach Erkrankungsbeginn gestellt [6–8]. Um Komplikationen zu verhindern, ist eine frühe Diagnose anzustreben [9, 10]. In diesem

Falle sind Therapien mit guten Erfolgsaussichten verfügbar [11–13]. Vor diesem Hintergrund ist es wünschenswert, weitere ergänzende Methoden zu entwickeln, die eine möglichst frühe Erkennung der Erkrankung ermöglichen.

In der Annahme, dass sich beim Krankheitsbild der Akromegalie in vielen Fällen diagnoserelevante Informationen aus den Veränderungen der knöchernen Struktur und der Weichteile des Gesichts gewinnen lassen, beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe mit der Analyse von Front- und Seitenaufnahmen von Patienten und Probanden zur Früherkennung [14–17].

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass softwarebasierte Gesichtsklassifikation für vielfältige Krankheitsbilder als weiteres diagnostisches Mittel eingesetzt werden kann [18–21] und im Falle des Krankheitsbildes der Akromegalie sogar Akromegalieexperten im Ergebnis übertreffen konnte [22].

Für das angestrebte Ziel, diese guten Ergebnisse in das klinische Umfeld der Arztprechstunde zu übertragen, ist es notwendig, dieses Verfahren zu optimieren, um es auch für das breite medizinische Fachpersonal anwendbar zu machen. Im

Eingegangen am 27. Mai 2013; angenommen nach Revision am 20. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der ¹Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München; dem ²Institut für Neuroinformatik, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Harald J. Schneider, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, D-80336 München, Ziemssenstraße 1; E-Mail: harald.schneider@med.uni-muenchen.de

Folgendes soll an einigen ausgewählten Teilaspekten illustriert werden, wie diese Klassifizierung erfolgt und wie eine Optimierung erfolgen kann.

■ Einsatz der FIDA-Software bei der Gesichtsklassifikation

Für die Gesichtsklassifikation wird die Software FIDA (Facial Image Diagnostic Aid) verwendet. Die Daten der Probanden liegen als Photographie – hier digitale oder digitalisierte Photographien der Front- und/oder Seitenansicht – vor.

Mittels dieser Software erfolgt die Klassifizierung zu einem vorgegebenen Krankheitsbild, hier Akromegalie. Die Analyse erfolgt durch mathematische Analyseverfahren, die bereits in der Gesichtserkennung erfolgreich angewendet werden und nun in der Gesichtsklassifikation ebenfalls gute Ergebnisse zeigen [18, 21, 22].

Um die Information der 2D-Photographien auszuwerten, wird über jede Photoansicht ein Gitternetz gelegt, der so genannte „Graph“. Dieser besteht aus einer Anzahl von Knotenpunkten an markanten Orientierungspunkten des Gesichts, wie Nase, Pupillen, Kinnpartie sowie den Verbindungslinien zwischen diesen Knoten.

Wird nun ein Proband bzw. dessen Photographien hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Erkrankung bewertet (Abb. 1), so geschieht dies durch Auswertung der Knotenumgebung sowie der Verbindungslinien des Graphen.

Als Klassifizierungsergebnis wird der Proband eindeutig als „Kontrolle“ oder „Fall“ ausgewiesen.

■ Die verwendeten Stichproben der Studie

Um mittels der Software eine Zuordnung eines Probanden hinsichtlich erkrankt oder nicht erkrankt vornehmen zu können, wird eine Stichprobe von Probanden benötigt, die jeweils eindeutig der einen oder anderen Gruppe zugeordnet werden können.

Die jeweilige Zugehörigkeit der Probanden zu „Kontrolle“ oder „Erkrankt“ ist durch klinische Untersuchungsergebnisse gesichert, sodass mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer korrekten Zuordnung ausgegangen werden kann. Diese Stichprobe bildet die Trainingsdatenbank.

Mittels dieser Stichprobe „lernt“ die Software Merkmale zu erkennen, die der jeweiligen Gruppe zugehörig sind.

Die ursprünglich verwendete Stichprobe besteht aus 57 Akromegalieprobanden (29 weiblich, 28 männlich) sowie 59 Kontrollen (29 weiblich, 30 männlich) [22].

Die Qualität der Klassifizierung wird an einer weiteren Stichprobe gemessen. Zur Bewertung der externen Validität, also der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation, stehen Probanden aus verschiedenen ärztlichen Sprechstunden zur Verfügung. Diese Datenbank umfasste zum Zeitpunkt der Präsentation auf der Tagung der European Neuroendocrine Association 2012 in Wien 13 Akromegale

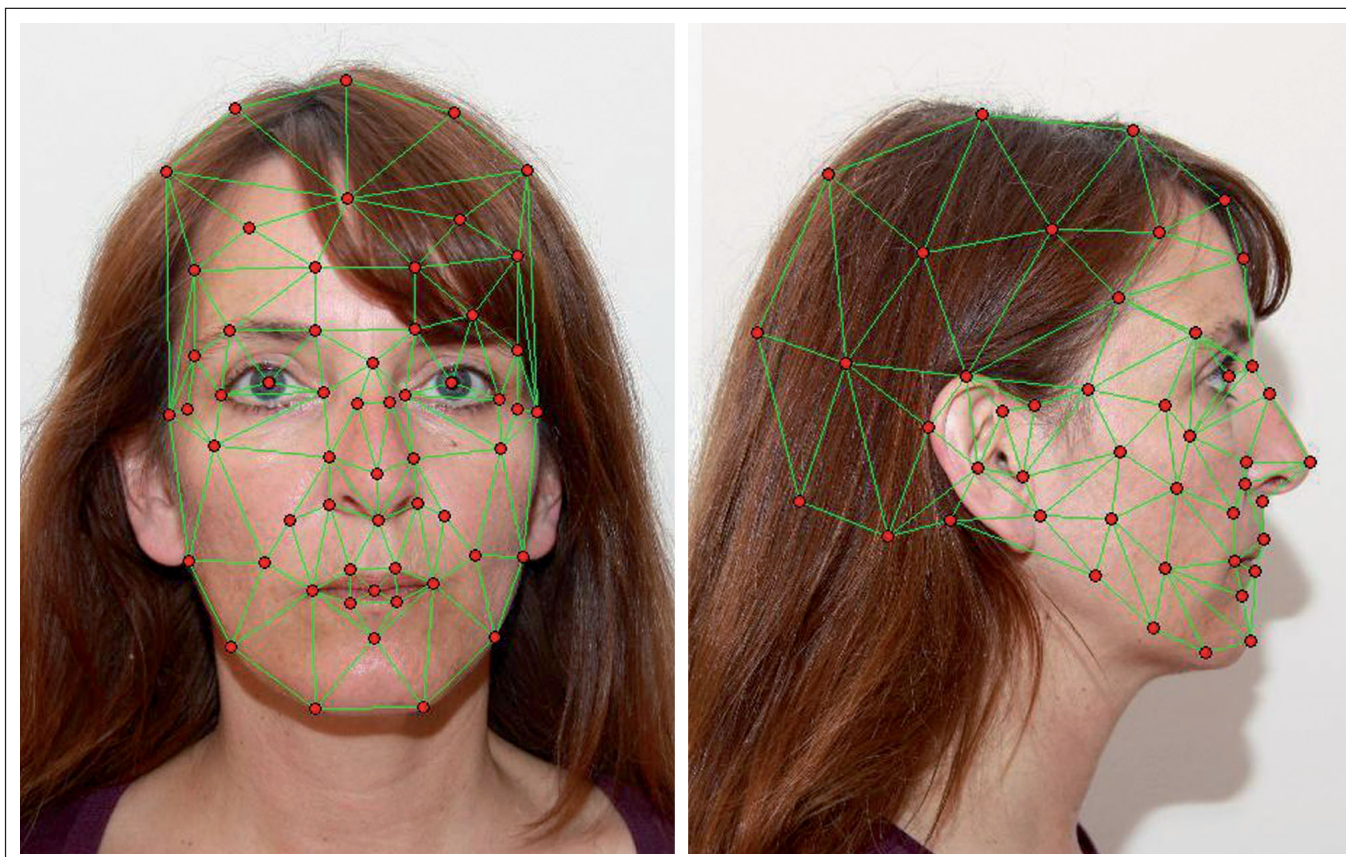


Abbildung 1: Frontansicht eines Probanden sowie überlagernder Graph. Graph mit Knotenpunkten (rot) und Verbindungslinien (grün) integriert in FIDA.

(7 weiblich, 6 männlich) sowie 45 Kontrollen (25 weiblich, 20 männlich) und wird ständig durch neue Probanden aus verschiedenen Quellen erweitert.

Optimierung des Verfahrens

Zielsetzung der Optimierungsansätze ist die Verbesserung der korrekten Erkennungsraten der Probanden. Dazu werden verschiedene Ansätze zur Optimierung dieser Grundtechnik untersucht. Die nachfolgend beschriebenen Strategien stehen beispielhaft für Ansätze, zu denen bereits belastbare Ergebnisse vorliegen.

Optimierung durch Reduktion von irrelevanten Knoten

Verschiedene vorausgegangene Studien haben gezeigt, dass in Abhängigkeit des zu analysierenden Krankheitsbildes nicht jeder Knotenpunkt des verwendeten Standardgraphen einen signifikanten Beitrag zur korrekten Klassifizierung liefert. Es konnte sogar gezeigt werden, dass bestimmte Bereiche des Gesichtsfeldes „Störgrößen“ darstellen, die die Klassifikationsraten negativ beeinflussen [23]. Zudem enthält nicht jedes vorliegende Bildmaterial alle Kopfparten, die für die vollständige Platzierung aller Knoten notwendig sind (z. B. abgeschnittene Bereiche am Hinterkopf, fehlender oberer Kopfanteil). Vor diesem Hintergrund wird beim Optimierungsansatz „Reduktion irrelevanter Knoten“ davon ausgegangen, dass eine Löschung bestimmter Knoten vorgenommen werden kann, ohne dass sich die Erkennungsrate signifikant verschlechtert.

Zur Identifikation möglicher irrelevanter Knoten des bisher verwendeten Standardgraphen wird der Graph nach bestimmten Kriterien bewertet. Diese sind im Wesentlichen:

- Welche Knotenpunkte liegen in Bereichen, die sich im Vergleich der Bilder untereinander stark unterscheiden, z. B. Kopfhare, Frisuren?
- Welche Knoten liegen in Bereichen, die sich nicht exakt in jedem Bild an eindeutig erkennbaren Gesichtsmerkmalen positionieren lassen, z. B. verdeckte Ohren, fehlende Bildbereiche wie Hinterkopf oder oberer Kopfabschnitt?
- Welche Knoten liegen in Bereichen, die aus vorausgegangenen Studien im Verdacht stehen, starke Störgrößen (Rauschen) für den Klassifikationsprozess darzustellen, z. B. Bartwuchs?

Zur leichten Handhabung im Optimierungsprozess werden diese Punkte in „Clustern“ zusammengefasst (Abb. 2). Die Graphen werden modifiziert und es entsteht ein neuer Graph basierend auf den Originalknoten, jedoch ohne die identifizierten Clusterknoten (Abb. 3).

Optimierung durch Anpassung des Standardgraphen an das Krankheitsbild

Die verwendeten Graphen sind Standardgraphen, die nicht zwingend die häufig auftretenden, spezifischen morphologischen Veränderungen im Bereich des Gesichts der Erkrankung Akromegalie berücksichtigen. Aus verschiedenen vorausgegangenen Arbeiten aus dem klinischen Umfeld sowie den klinisch bekannten morphologischen Veränderungen der Gesichtsknochen und des Weichteilbereichs ist bekannt, welche Bereiche des Gesichts häufig in besonderem Maße von diesen Veränderungen betroffen sind. Arbeiten aus dem klinischen Umfeld liefern hier die notwendigen Anhaltspunkte und zeigen, welche Proportionen des Gesichts sich typischerweise verändern, während andere Bereiche im Wesentlichen unverändert bleiben [14, 15, 17, 24, 25].

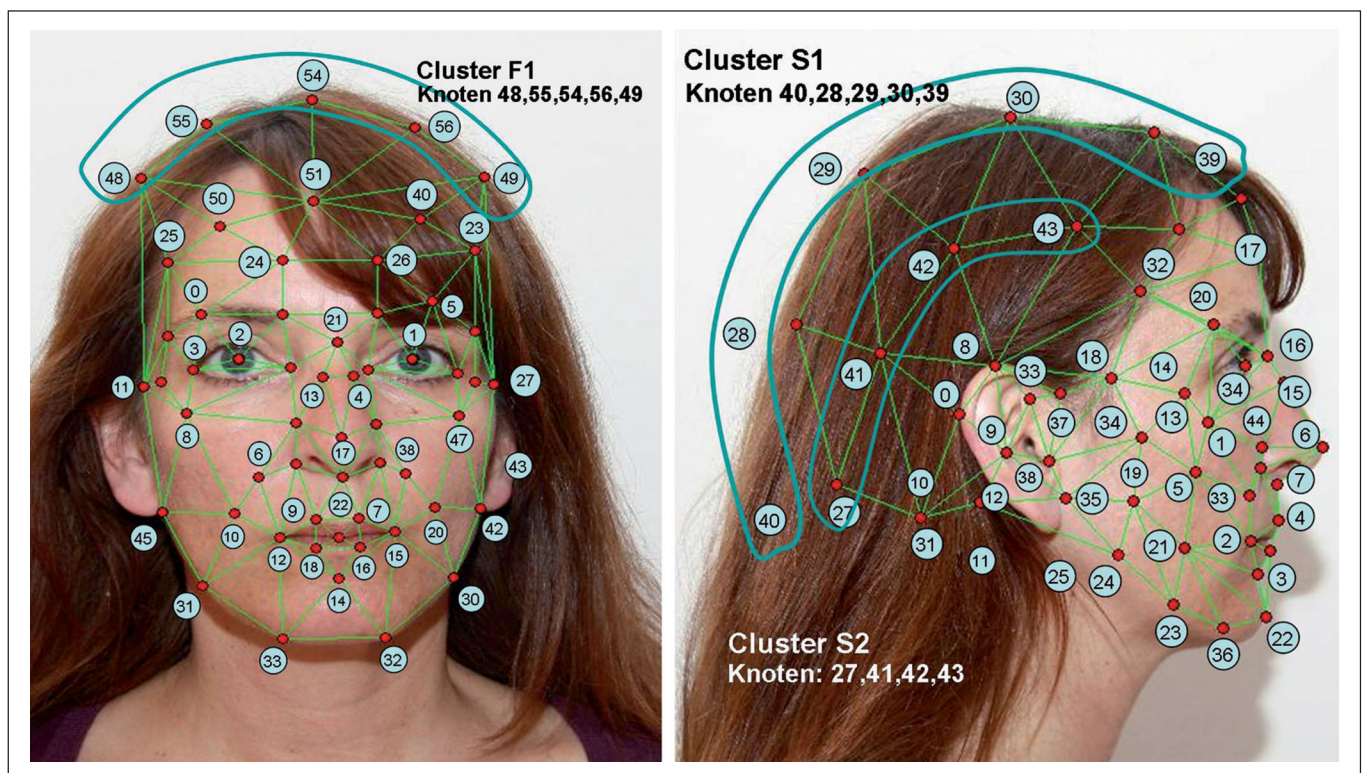


Abbildung 2: Im Rahmen der Optimierung „irrelevanter Knoten“ ermittelte Knoten und deren Cluster. Frontansicht: Cluster F1, Seitenansicht: S1, S2. Die Graphen werden modifiziert und es entsteht ein neuer Graph basierend auf den Originalknoten, jedoch ohne die identifizierten Clusterknoten.



Abbildung 3: Die modifizierten Graphen für die Seitenansicht (links Standardgraph, Mitte nach dem ersten, rechts nach dem zweiten Optimierungsschritt).

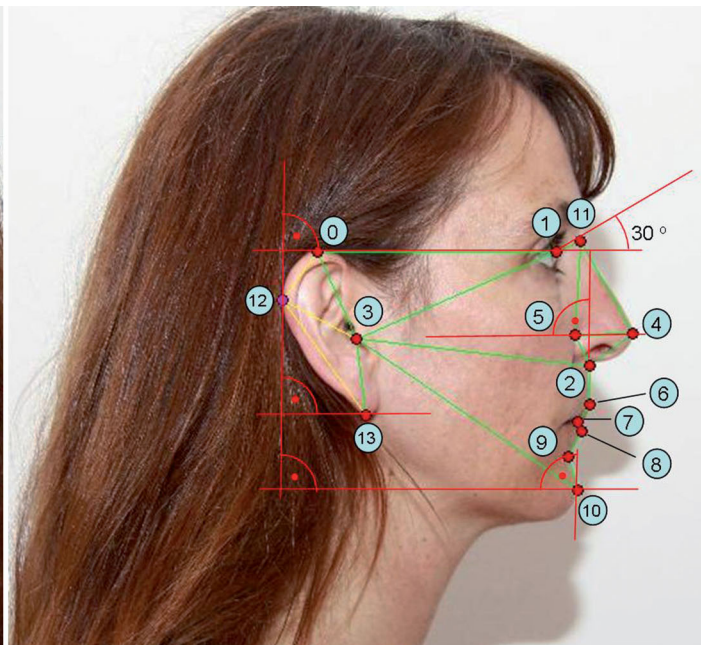
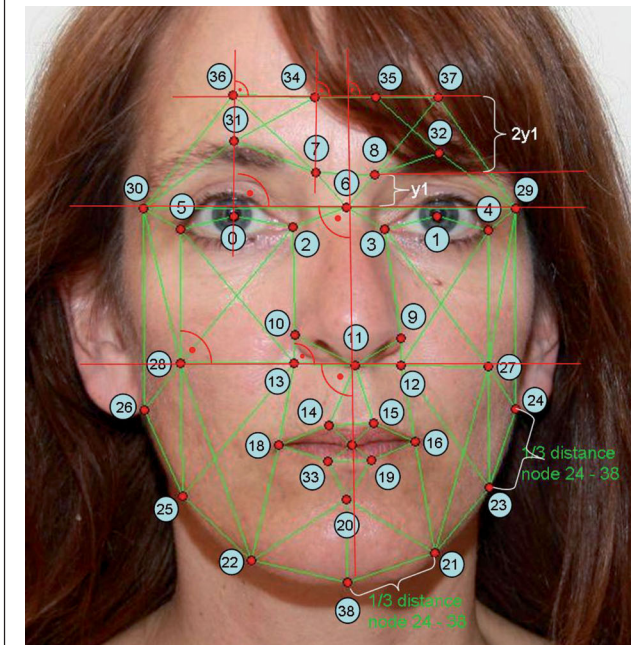


Abbildung 4: Neu entwickelter Graph für die Klassifikation „Akromegalie“. Der neu entwickelte Graph enthält neben der exakten Beschreibung der verwendeten Gesichtsmarkmerkmale Strecken- und Winkelbeziehungen, um das gegebenenfalls notwendige manuelle Nachjustieren der Knoten bei schlechter Bildqualität zu erleichtern.

Es liegt deshalb nahe, die verwendeten Graphen hinsichtlich dieser Veränderungen zu modifizieren bzw. komplett neu zu erstellen (Abb. 4).

Kriterien für die Neugestaltung des Graphen

Aus dieser Überlegung definieren sich die Fragestellungen für die Neudefinition der Knotenpunkte bzw. des Graphen.

- Welche typischen morphologischen Veränderungen sind idealerweise bei einem akromegalen Krankheitsbild im Gesicht eines Probanden zu erwarten?
- Welche Koordinaten im Bild sind hierfür idealerweise als Positionspunkte (Landmarken) der Knoten zu verwenden?
- Welche Verbindungslinien zwischen den Knotenpunkten liefern mit hoher Wahrscheinlichkeit gute geometrische Informationen?

Des Weiteren ist es für die weitgehend automatische Platzierung des Graphen notwendig, besonders markante Punkte des Gesichts in die Wahl der Knotenpunkte mit einzubeziehen.

Vorläufige Ergebnisse der Optimierungsstrategien

Untersuchungen der Rate an korrekter Klassifizierung im ursprünglichen Datensatz und im Validierungsset zeigten, dass die Reduktion der irrelevanten Knoten und eine weitere Neugestaltung des Graphen jeweils eine Verbesserung gegenüber den Ursprungsgraphen erbrachten. Tabelle 1 zeigt im Über-

blick die Ergebnisse der Klassifizierung anhand von 174 Patienten, wie sie auf dem Treffen der European Neuroendocrine Association 2012 in Wien präsentiert wurden. Derzeit führen wir weitere Optimierungen mit wachsenden Fallzahlen durch.

Tabelle 1: Ergebnisse im Überblick (Klassifizierungsrate in %).

	Original-datenbank		Externe Validierung	
	Akromegal	Kontrolle	Akromegal	Kontrolle
Originalgraph	71	89	92	87
Originalgraph ohne irrelevante Knoten	72	90	100	93
Originalgraph mit neuem Knotenset	72	91	100	96

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Validierung der durchgeführten Optimierungsschritte.

Die Zeilen der Tabelle zeigen die jeweiligen verwendeten Graphen (Originalgraph, Originalgraph ohne irrelevante Knoten = Originalgraph nach Löschen der irrelevanten Knoten, Originalgraph mit neuem Knotenset = modifizierter Originalgraph nach Merkmalen des Krankheitsbildes).

In den Spalten der Tabelle sind die Ergebnisse der Validierung der Originaldatenbank = Trainingsstichprobe sowie die der externen Validierung = externe Stichprobe aufgeführt.

Die Ergebnisse sind unterteilt in: Akromegal = korrekte Klassifizierung von Akromegaliepatienten, Kontrolle = korrekte Klassifizierung von nicht an Akromegalie erkrankten Probanden.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass durch Reduktion irrelevanter Knoten die Ergebnisse der Klassifizierung verbessert werden können. Insbesondere die Anpassung des Graphen an das Krankheitsbild Akromegalie zeigt eine deutliche Verbesserung der Klassifikationsergebnisse.

Dies lässt vermuten, dass man dem Ziel, diese Methode im klinischen Alltag einsetzen zu können, durch diese und weitere Optimierungsmaßnahmen ein Stück näher kommen konnte.

Relevanz für die Praxis

Akromegalie ist eine systemische Erkrankung. Trotz guter diagnostischer Möglichkeiten vergehen im Schnitt 6–8 Jahre zwischen klinischer Manifestation und der Diagnose der Erkrankung – und dies vor dem Hintergrund verfügbarer Therapien mit guten Erfolgsaussichten. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass softwarebasierte Gesichtsklassifikation für vielfältige Krankheitsbilder als zusätzliches diagnostisches Mittel eingesetzt werden kann. In der vorausgegangenen Studie konnte die softwarebasierte Gesichtsklassifizierung für das Krankheitsbild der Akromegalie sogar Akromegaliexperten im Ergebnis übertreffen.

Für die Übertragung des Studienergebnisses in den Praxisalltag ist es jedoch notwendig, das Verfahren weiter zu optimieren und zu standardisieren.

Die im Artikel beschriebenen Optimierungsansätze sind zusammen mit weiteren, noch in Arbeit befindlichen Optimierungsstrategien ein relevanter Schritt zum Einsatz im klinischen Umfeld.

Interessenkonflikt

RF, RPW und RK verneinen einen Interessenkonflikt.

HJS hat Vortragshonorare von Novartis, Ipsen und Pfizer sowie Research Grants von Pfizer erhalten.

Literatur:

1. Unal A, Sahin Y, Kelestimur F. Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr J* 1993; 40: 207–11.
2. Twardowski R, Dabek J, Jakubowski D, et al. [Standard electrocardiography and Holter monitoring changes in acromegalic patients]. *Pol Merkuri Lekarski* 2007; 22: 519–23.
3. Edvabnaia EM, Kiandarian GG. [X-ray changes in the cardiovascular system in acromegaly]. *Vestn Rentgenol Radiol* 1978; 5: 69–74.
4. Badui E, González C, García Rubi D, et al. [Cardiovascular changes in acromegaly. Prospective study]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1984; 54: 287–92.
5. Bertoni PD, Morandi G, Ambrosetti P, et al. [Cardiovascular changes in acromegaly]. *Boll Soc Ital Cardiol* 1979; 24: 1259–64.
6. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, et al. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 2013; 6: 31–8.
7. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 101–22, viii.
8. Teubner A, Breidert M, Baehring T, et al. [Clinical picture, diagnosis and therapy of acromegaly patients in Eastern and Western Germany]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1997; 91: 739–45.
9. Siegel S, Streetz-van der Werf C, Schott JS, et al. Diagnostic delay is associated with psychosocial impairment in acromegaly. *Pituitary* 2012 [Epub ahead of print].
10. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 597–614.
11. Petersenn S. Efficacy and limits of somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (Suppl International): 53–7.
12. Resmini E, Barreca A, Ferone D, et al. Effect of different therapeutic modalities on spontaneous GH secretion in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 294–7.
13. Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM, et al. Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2393–405.
14. Ousterhout DK. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J Cranio-maxillofac Surg* 1992; 20: 362.
15. Lange M, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, et al. Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 147–53.
16. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24: 256–9.
17. Takakura M, Kuroda T. Morphologic analysis of dentofacial structure in patients with acromegaly. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1998; 13: 277–88.
18. Loos HS, Wiczorek D, Würtz RP, et al. Computer-based recognition of dysmorphic faces. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 555–60.
19. Boehringer S, van der Lijn F, Liu F, et al. Genetic determination of human facial morphology: links between cleft-lips and normal variation. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1192–7.
20. Boehringer S, Guenther M, Sinigerova S, et al. Automated syndrome detection in a set of clinical facial photographs. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 2161–9.
21. Boehringer S, Vollmar T, Tasse C, et al. Syndrome identification based on 2D analysis software. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1082–9.
22. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2074–80.
23. Vollmar T, Maus B, Würtz RP, et al. Impact of geometry and viewing angle on classification accuracy of 2D based analysis of dysmorphic faces. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 44–53.
24. Künzler A, Farmand M, De Giacomini B, et al. [Pathological changes in face and skull in acromegaly]. *Swiss Dent* 1992; 13: 35–6, 39–42, 44.
25. Iikubo M, Kojima I, Sakamoto M, et al. Morphological and histopathological changes in orofacial structures of experimentally developed acromegaly-like rats: an overview. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 254367.

Dr. Richard Frohner

1982–1986 technisches Studium an der FH Aalen, seit 2007 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Doktorand von PD Dr. med. Harald J. Schneider. 2013 zweites Staatsexamen Medizin.



Der neue, günstige GLP-1-Rezeptoragonist

1 mal tägliche Applikation mit prandialer Wirkung

Der ideale Partner

- + für die Therapie mit Basalinsulin¹⁾
- + für die Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD)²⁾³⁾⁴⁾
- + ohne zusätzliches Hypoglykämierisiko⁵⁾
- + mit positivem Effekt auf das Körpergewicht¹⁾²⁾



AUSGEZEICHNET MIT DEM
product
design award



2013

SANOFI DIABETES 

LYXUMIA[®] **NEU**
MACHT DEN UNTERSCHIED

1) Riddle MC et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine; Diabetes Care 2013; 36: DOI 10.2337/dc12-2462
2) Ahren B et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M); Diabetes Care 2013; 36: DOI 10.2337/dc12-2006
3) Pinget M et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P); Diabetes Obes Metab. 2013 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12121
4) Ratner RE et al. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; Diabet Med 2010; 27: 1024-32
5) Rosenstock J et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin; Diabetes Care 2013; published online May 22 DOI: 10.2337/dc12-2709

Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung, Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung, Startset: Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung, Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Fachkurzinformation siehe Seite 44

Der hepatogene Diabetes bei Leberzirrhose

F. Gundling¹, W. Schepp¹, P. M. Schumm-Draeger²

Kurzfassung: Hintergrund: Störungen des Glukosemetabolismus wie Glukoseintoleranz oder ein hepatogener Diabetes treten bei Patienten mit Leberzirrhose überaus häufig auf. Ursächlich ist eine hepatozelluläre Funktionseinschränkung im Rahmen der Zirrhose, welche u. a. zu einer reduzierten Glykogensynthese sowie einer ausgeprägten Insulinresistenz führt.

Diskussion: Empfehlungen mit Leitliniencharakter zur Diagnostik und Therapie des hepatogenen Diabetes fehlen bislang. Im Hinblick auf basistherapeutische Maßnahmen sollte eine ausreichende Deckung des Energie- und Proteinstoffwechsels gewährleistet sein, da ein Großteil der Zirrhosepatienten mangelernährt ist. Bei der medikamentösen Behandlung des hepatogenen Diabetes muss auf die erhöhte Hypoglykämiegefährdung geachtet werden. Geeignete orale Antidiabetika sind insbesondere Sulfonylharnstoffanaloga, DPP4-Hemmer sowie GLP1-Analoga, allerdings liegen diesbezüglich keine Daten aus klinischen Studien vor. Wenn eine suffiziente Diabetes-Einstellung mit oralen Antidiabetika nicht gelingt, sollte eine prandiale Therapie mit

Insulinen von kurzer Wirkdauer oder kurz wirksamen Insulinanaloga eingesetzt werden.

Schlussfolgerung: Die Optimierung einer diabetischen Stoffwechsellaage hat neben der Vermeidung typischer diabetischer Spätkomplikationen eine wichtige Bedeutung für die Reduzierung von zirrhoseassoziierten Komplikationen, wie z. B. hepatische Enzephalopathie oder das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms.

Schlüsselwörter: hepatogener Diabetes, hepatische Enzephalopathie, hepatozelluläres Karzinom, Zirrhose

Abstract: Hepatogenous Diabetes in Liver Cirrhosis. Background: Disturbances of glucose metabolism, eg glucose intolerance or hepatogenous diabetes, occur frequently in patients with liver cirrhosis. They are caused by loss of hepatocellular function and insulin resistance due to chronic liver disease.

Discussion: Until now there are no recommendations or guidelines regarding diagnosis and

treatment of hepatogenic diabetes. Basic treatment should guarantee sufficient daily energy and protein intakes since the majority of patients with liver cirrhosis are malnourished. The risk of hypoglycaemia must be carefully considered when treating hepatogenic diabetes. Suitable oral antidiabetics are glinides, DPP4-inhibitors, and GLP1 analogues. However, there are no data from clinical studies so far. If sufficient control of diabetes cannot be achieved by oral antidiabetics prandial insulin therapy using short-acting insulins or rapid-acting insulin analogues should be applied.

Conclusion: Optimisation of metabolic control is not only important to avoid typical late diabetic but also cirrhosis-associated complications, eg, gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, or the occurrence of hepatocellular carcinoma. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (3): 26–31.**

Key words: hepatogenous diabetes, hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma, cirrhosis

■ Einleitung

Die Prävalenz von Störungen des Glukosemetabolismus wie Diabetes und Glukoseintoleranz ist bei Patienten mit Zirrhose überaus hoch. Die Häufigkeit einer Glukoseintoleranz wird in der Literatur mit 60–80 % angegeben, während ein manifestes Diabetes mellitus bei ca. 20–30 % aller Patienten mit Zirrhose diagnostiziert werden kann [1–3].

Ungeachtet dessen werden Häufigkeit und Bedeutung von Glukosestoffwechselstörungen bei chronischen Lebererkrankungen im praktischen Alltag selbst bei schwerpunktmäßig hepatologisch tätigen Kollegen unterschätzt [4].

Die Beschreibung dieser häufigen Assoziation eines Diabetes mit einer Leberzirrhose ist historisch mit 2 Namen verknüpft. Dem Internisten Bernhard Naunyn fiel 1898 erstmals die hohe Frequenz von Glukosestoffwechselstörungen, wie z. B. Glukosurie und Glukoseintoleranz, bei Zirrhotikern auf, für die er den Begriff des „Leberdiabetes“ prägte [5].

Der Endokrinologe Werner Creutzfeldt konnte 1971 zeigen, dass der Diabetes mellitus oftmals pathophysiologisch als Folge der chronischen Lebererkrankung zu werten ist [6]. Außerdem wurde nach orthotoper Lebertransplantation die Normalisierung einer diabetischen Stoffwechsellaage bei Leberzirrhose beschrieben [7, 8].

Der begriffliche Terminus des „hepatogenen Diabetes“ ist also historisch zu verstehen und wird in den aktuell gültigen nationalen und internationalen Klassifikationssystemen zur Ätiologie des Diabetes mellitus nicht berücksichtigt [9]. Trotzdem hat die Bezeichnung nach wie vor eine Berechtigung, da sie Besonderheiten der diabetischen Stoffwechsellaage im Hinblick auf Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie bei synchroner Leberzirrhose unterstreicht.

■ Pathophysiologie

Die Leber als Ort der Glykogensynthese und Glukoneogenese ist ein zentrales Organ im Glukosestoffwechsel. Die hohe Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Zirrhose kann im Wesentlichen auf die hepatozelluläre Insuffizienz im Rahmen des zirrhotischen Umbaus der Leber zurückgeführt werden, welche über zahlreiche pathophysiologische Mechanismen in einem Diabetes mellitus resultiert. Dazu gehören u. a. eine reduzierte Insulin-Clearance der Leber, eine verminderte Fähigkeit der Leber zur Glykogensynthese, toxische Auswirkungen auf das endokrine Pankreas im Rahmen einer Alkoholkrankheit – analog zum pankreopriven Diabetes bei chronischer Pankreatitis –, Störungen der gastrointestinalen Motilität sowie das verstärkte Vorkommen insulinantagonistischer

Eingelangt am 9. März 2013; angenommen nach Revision am 25. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 4. Juli 2013

Aus der ¹Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie und ²Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Felix Gundling, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, D-81925 München, Englschalkingerstraße 77; E-Mail: felix.gundling@gmx.de

Hormone wie z. B. endogener Katecholamine bei Zirrhose („chronischer Schockzustand“) [10–12]. Alle diese Faktoren (Abb. 1) führen neben einer Hyperglykämie zu einer Hyperinsulinämie mit progredienter Insulinresistenz der peripheren Gewebe.

Im Detail ist die Pathophysiologie des hepatogenen Diabetes jedoch noch nicht geklärt. So scheint verständlicherweise die Genese der Zirrhose eine wichtige Rolle zu spielen: Eine posthepatitische Zirrhose bei chronischer Virushepatitis C ist besonders häufig mit einer diabetischen Stoffwechsellaage assoziiert [14–16].

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass natürlich ein Diabetes mellitus nicht obligat als Folge der Zirrhose auftreten muss. Große epidemiologische Studien bei US-Veteranen konnten zeigen, dass das kumulative Risiko für chronische Lebererkrankungen (inklusive einer Zirrhose) bei Diabetikern signifikant erhöht ist [17, 18]. Im klinischen Alltag kann in der Regel zwischen einem hepatogenen Diabetes *sui generis* oder einem Diabetes mellitus Typ 2 nicht unterschieden werden.

Definition

Generell gibt es – anders als beim Diabetes mellitus Typ 1 – keinen spezifischen biochemischen oder genetischen Marker, um einen hepatogenen Diabetes von Diabetesformen anderer Ätiologie abzugrenzen. Die Diagnose ist stets eine klinische und somit in der Regel nicht mit letzter Sicherheit zu stellen. Typischerweise entwickelt sich die diabetische Stoffwechsellaage erst auf dem Boden einer bereits lang bekannten Zirrhose. Ebenso spielen – in Abgrenzung zum Diabetes mellitus Typ 2 – eine positive Familienanamnese oder genetische Prädisposition eine untergeordnete Rolle, ebensowenig ein erhöhtes Lebensalter oder ein gesteigerter Body-Mass-Index (BMI) [19]. Allerdings ist eine dezidierte ätiologische Abgrenzung des hepatogenen Diabetes in der klinischen Praxis eher von akademischem Interesse: Die speziellen Probleme hinsichtlich Diagnostik und Therapie gelten für alle Diabetes-Formen bei Patienten mit Leberzirrhose. Im Hinblick auf das klinische Bild muss betont werden, dass (Warn-) Symptome einer manifesten diabetischen Stoffwechsellaage wie Müdigkeit, gehäuftes Auftreten von Infektionen, Polyurie oder Polydipsie oft fälschlich als Beschwerdebild der chronischen Lebererkrankung oder einer diuretischen Therapie bei hydrophischer Dekompensation interpretiert werden [19].

Hepatogener Diabetes versus Diabetes mellitus Typ 2 – Besonderheiten bezüglich Diagnostik und Therapie

Während der klinische Phänotyp bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch einen erhöhten BMI oder Adipositas charakterisiert wird, ist bei Patienten mit hepatogenem Diabetes auf dem Boden einer fortgeschrittenen Leberzirrhose Malnutrition, d. h. Mangel an spezifischen Stoffen des Mikro- und Makronährstoffwechsels, ein häufiges Problem. Dieser Punkt muss insbesondere bei den „Basismaßnahmen“ berücksichtigt werden: Im Einzelfall ist nämlich keine Gewichtsreduktion analog zum Diabetes mellitus Typ 2 anzustreben, sondern

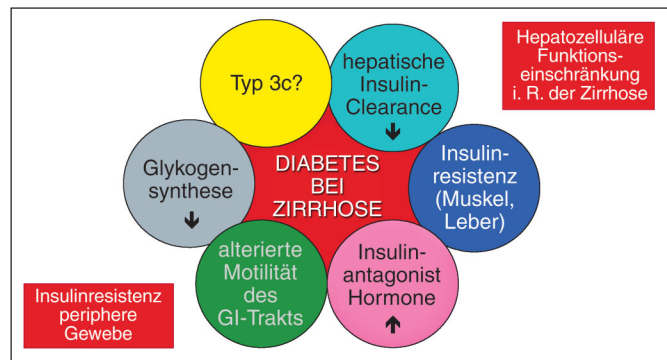


Abbildung 1: Pathophysiologische Ursachen für die hohe Prävalenz von Glukose-stoffwechselstörungen bei Zirrhose. Mod. nach [13].

im Gegenteil u. U. eine Zusatzernährung zu erwägen, welche eine erhöhte Zufuhr von Gesamtkalorien und Protein beinhaltet [20].

Ist zur Stoffwechseleinstellung eine pharmakologische Intervention erforderlich, muss beachtet werden, dass die meisten Antidiabetika formal bei Zirrhose kontraindiziert sind oder zumindest ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil besitzen [21].

In besonderem Maße muss angesichts der reduzierten Glykogenspeicher sowie im Falle einer fortgesetzten Alkoholkrankheit einer therapieinduzierten Hypoglykämie vorgebeugt werden. Pauschal betrachtet weisen Patienten mit hepatogenem Diabetes postprandiale Blutzuckerspitzen auf, sodass eine prandiale medikamentöse Therapie günstig ist. Betont sei an dieser Stelle, dass evidenzgesicherte Empfehlungen oder gar Leitlinien zur optimalen Behandlung eines Diabetes bei Zirrhose fehlen.

Im Hinblick auf die Diagnosestellung einer diabetischen Stoffwechsellaage gilt der Stellenwert glykierter Hämoglobine wie z. B. HbA_{1c} als problematisch, wenn eine Zirrhose vorliegt. Dies ist auf die gesteigerte Rate gastrointestinaler Blutungsereignisse zurückzuführen, welche einen falsch-niedrigen HbA_{1c}-Wert vortäuschen kann [22]. Als Extremfall sei hier auf die regelmäßige Aderlasstherapie bei Patienten mit Hämochromatose verwiesen [23].

Als Screeninguntersuchung ist der orale Glukosetoleranztest (oGTT) nach WHO-Kriterien am besten geeignet. Daher sollte bei jedem Patienten mit Leberzirrhose und Nachweis einer Glukosurie, einer erhöhten „Gelegenheits-Plasmaglukose“ (unabhängig von Tageszeit und Mahlzeiten) oder aber einer erhöhten Nüchternglukose ein oGTT angestrebt werden [24]. Falls eine orale Verabreichung von Glukose nicht möglich ist, kann alternativ ein intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT) durchgeführt werden.

Bedeutung der Diabetes-Therapie hinsichtlich Prognose und Komorbiditäten bei Zirrhose

Angesichts der zahlreichen Folgeerkrankungen im Gefolge einer Zirrhose, wie Aszitesbildung, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie und hepatozelluläres Karzinom [25], gilt die Behandlung eines hepatogenen Diabetes manchmal als untergeordnetes Problem im therapeutischen

Gesamtkonzept der Systemerkrankung Leberzirrhose. Als wichtiges Argument, welches scheinbar einen therapeutischen Nihilismus rechtfertigen könnte, wird immer wieder auf die niedrige Rate von kardiovaskulären Erkrankungen sowie diabetischen Spätschäden bei Patienten mit Zirrhose hingewiesen. Diese Annahme stützt sich auf zahlreiche, zunächst plausible Beobachtungen bei Vorliegen einer Leberzirrhose, wie z. B. die häufige Hypotonieneigung, die seltenere Prävalenz einer arteriellen Hypertonie als additiver Risikofaktor für Gefäßerkrankungen und letztlich die deutlich reduzierte Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose [19]. Auch wenn klinische Studien zum hepatogenen Diabetes nur in geringer Zahl vorliegen, existieren genügend Hinweise, dass insbesondere die äthyltoxische Zirrhose mit einer gesteigerten Häufigkeit von z. B. koronarer Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu Kontrollgruppen assoziiert ist [22].

Ebenso konnte in großen Autopsieserien eine erhöhte Prävalenz von Gefäßkrankheiten wie KHK oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit gerade bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt werden [26].

Interessanterweise kommt einer antidiabetischen Behandlung bei Zirrhose über die üblichen Intentionen – kardiovaskuläre Protektion, Vermeidung von diabetischen Spätschäden – eine besondere Bedeutung im Hinblick auf Vermeidung „klassischer“ Zirrhosekomplikationen zu.

Ein hepatogener Diabetes besitzt außerdem prognostische Bedeutung für die Überlebenszeit sowie die Häufigkeit von zirrhoseassoziierten Komplikationen [24]. Patienten mit diabetischer Stoffwechsellaage und Leberzirrhose weisen eine wesentlich höhere Rate bakterieller Infektionen [27], ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen und schwerwiegendere und frühzeitigere Manifestationen einer HE auf [28]. Außerdem findet man bei Zirrhosepatienten mit diabetischer Stoffwechsellaage häufiger einen therapierefraktären Aszites. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die deutlich höhere Inzidenzrate eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Patienten mit Diabetes mellitus verglichen mit Normalpersonen [18, 29]. Besondere Bedeutung kommt der Behandlung des hepatogenen Diabetes bei Patienten zu, welche für eine Lebertransplantation evaluiert werden. Auch für den weiteren postoperativen Verlauf nach Leberresektion bei Vorliegen eines HCC stellt der hepatogene Diabetes mellitus einen ungünstigen prognostischen Faktor dar [30].

Therapie

Ernährungstherapie

Das Konsumieren komplex aufgebauter Kohlenhydrate gegenüber niedermolekularen Kohlenhydraten ist sinnvoll. Eine Umsetzung auf 5–6 kleinere und über den Tag verteilte Mahlzeiten einer laktovegetabilen Ernährung auf Basis der leichten Vollkost ist günstig [20, 31]. Außerdem konnte für kohlenhydratreiche Spätmahlzeiten („late-evening snack“) bei Patienten mit Leberzirrhose ein positiver Effekt im Hinblick auf den Energiehaushalt sowie eine bereits bestehende Glukoseintoleranz gezeigt werden [32, 33]. Die Spätmahlzeit ist für Leberzirrhotiker besonders wichtig, da aufgrund der einge-

schränkten Glukoneogenese sowie der oft reduzierten Glykogenspeicher nächtliche Hypoglykämien drohen.

Weiterhin sollte eine Ernährung mit mindestens normalem, wenn nicht gar leicht erhöhtem Eiweißgehalt gewährleistet sein. Zur konstanten Erhaltung der Körperzellmasse darf eine Eiweißzufuhr $< 0,8$ g/kg Körpergewicht (KG)/Tag nicht unterschritten werden (funktionelles Eiweißminimum). Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGE) sowie der European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) wird daher eine Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g Protein/kg KG/Tag empfohlen. Liegt bereits eine ausgeprägte Proteinmalnutrition vor, muss die Eiweißzufuhr gegebenenfalls auf 1,5 g/kg KG/d gesteigert werden, um eine anabole Stoffwechselsituation zu erzielen [20, 31, 34, 35].

Eine Proteinrestriktion sollte nur bei Vorliegen einer therapieresistenten, chronischen hepatischen Enzephalopathie (HE) oder kurzfristig in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III–IV nach West-Haven-Kriterien) verordnet werden [34]. Pflanzliche Eiweiße (Hülsenfrüchte, Kartoffeln) sollten bei Zirrhosepatienten aufgrund ihres erhöhten Anteils an verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) sowie des höheren Ballaststoffgehalts (Modifizierung der Darmflora, Erhöhung der gastrointestinalen Motilität) gegenüber tierischem Protein bevorzugt werden [20, 31].

Pharmakologische Therapie

Generell gibt es nur vereinzelte Studien, welche bestimmte antidiabetische Präparate bei Patienten mit Zirrhose und Diabetes systematisch untersucht haben [36, 37]. In Anbetracht dieser sehr begrenzten Datenlage wird die Wahl des eingesetzten Antidiabetikums weniger von Endpunkten als vielmehr von Kontraindikationen und dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum bestimmt (Tab. 1). Weiterhin besteht bei vorliegender Zirrhose stets die Gefahr einer Dekompensation mit Verschlechterung der Synthesefunktion, welche theoretisch mit einer höheren medikamentösen Nebenwirkungsrate verbunden ist. Angesichts ihrer zentralen Funktion beim Metabolismus der meisten Medikamente kann eine Zirrhose zu einer längeren Halbwertszeit bestimmter Präparate führen, sodass generell Antidiabetika mit eher kürzerer Wirkdauer zu bevorzugen sind. Die Behandlungsziele, also die Intensität der diabetischen Stoffwechseleinstellung, sollte durch die chronische Lebererkrankung bestimmt sein. Bei bereits fortgeschrittener Leberzirrhose mit absehbar limitierter Prognose scheint eine pragmatische Diabetes-Einstellung gerechtfertigt, bei der die Vermeidung von therapieinduzierten Hypoglykämien im Vordergrund steht. Voraussetzung jeder pharmakologischen Behandlung sollte eine konsequente Alkoholkarenz sein. Wie bereits ausgeführt, sind Präparate mit sowohl verhältnismäßig kurzer Halbwertszeit als auch geringer Hypoglykämierate (DPP4-Hemmer, GLP1-Analoga) günstig.

Orale Antidiabetika (OAD)

Generell sind lang wirkende OAD (z. B. Glibenclamid) aufgrund ihrer verzögerten Metabolisierung zur medikamentösen Behandlung des hepatogenen Diabetes nicht geeignet. Biguanide (Metformin) gelten wegen der Gefahr einer potenziellen Laktatazidose bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen als obsolet, weil bei Leberzirrhose die hepatische Laktat-

Tabelle 1: Kontraindikationen und potenzielle Nebenwirkungen einer medikamentösen antidiabetischen Therapie bei Patienten mit Zirrhose und diabetischer Stoffwechsellage.

Substanzgruppe		Kontraindikation	Spezielle Probleme bei Zirrhose
Biguanide	<i>Cave!</i>	Leberinsuffizienz	Laktatazidose, gastrointestinale Nebenwirkungen
Sulfonylharnstoffe	<i>Cave!</i>	Leberinsuffizienz	Synchroner Alkoholismus
Glukosidasehemmer	<i>Cave!</i>		Gastrointestinale Nebenwirkungen
Glitazone	<i>Cave!</i>	Leberinsuffizienz	
Glinide	<i>Cave!</i>	Leberinsuffizienz	
DPP4-Hemmer	<i>Cave!</i>		Verdauungsbeschwerden
GLP1-Analoga			
SGLT2	<i>Cave!</i>		Synchrone Diuretikatherapie
Langwirksame Insuline/Insulinanaloga	<i>Cave!</i>		Hypoglykämiegefahr wegen langer Halbwertszeit

elimination reduziert, die periphere Laktatbildung unter körperlicher Belastung aber häufig erhöht ist. Allerdings scheint bei kompensierter Zirrhose und guter Compliance die Anwendung von Metformin sicher zu sein. Von besonderem Interesse ist die in Studien gezeigte signifikante Senkung der Inzidenz eines hepatozellulären Karzinoms durch Metformin, weshalb die Beurteilung dieser Substanz bei Zirrhose offenbar einen gewissen Paradigmenwechsel erfährt [38]. Insulinsensitizer (PPAR- γ -Agonisten, Glitazone: Pioglitazon, Rosiglitazon) sind bei Leberfunktionsstörungen ebenfalls kontraindiziert, weil sie bei Vorliegen einer Zirrhose schwere Komplikationen auslösen können [19]. Die Vorläufersubstanz Troglitazon wurde nach rezidivierenden hepatotoxischen Ereignissen zurückgezogen [21].

In Anbetracht des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils alternativer Substanzen eignen sich für eine orale medikamentöse Behandlung des hepatogenen Diabetes zum Beispiel Glinide, also prandiale Glukoseregulatoren, welche unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Glinide haben ein ähnliches Wirk- und Nebenwirkungsspektrum, aber eine deutlich kürzere Halbwertszeit als konventionelle Sulfonylharnstoffe und sind somit, insbesondere im Hinblick auf die Hypoglykämierate, besser steuerbar. Ein weiterer Vorteil ist ihre größere Flexibilität in Bezug auf die Nahrungsaufnahme. Angesichts des geringen Hypoglykämierisikos scheint der Einsatz von Inkretin-Mimetika wie DPP4-Hemmer oder GLP1-Analoga eine besonders bei gleichzeitig vorhandener Leberzirrhose vielversprechende Substanzgruppe zu sein. Allerdings muss betont werden, dass bisher diesbezüglich keinerlei gesicherte Daten existieren, sodass hier keine evidenzgesicherten Empfehlungen gelten.

In Anbetracht der umfangreichen therapeutischen Erfahrungen, der guten Kombinierbarkeit mit Insulin oder anderen Substanzgruppen und letztlich auch des niedrigen Kostenfaktors können Sulfonylharnstoffe (SH), auch wenn Empfehlungen mit Leitliniencharakter bislang nicht vorliegen, als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden. Ihr therapeutischer Effekt auf die Senkung des Nüchtern-Blutzuckers ist, verglichen mit den Sulfonylharnstoffanaloga, etwas größer. Allerdings muss unbedingt beachtet werden, dass bei Leberzirrhose die hepatische Elimination eingeschränkt ist und eine Akkumulation von aktiven Metaboliten schwere Hypoglykämien auslösen kann. SH, welche vorwiegend über die Leber metabolisiert werden, z. B. Glipidon, sind daher nicht geeig-

net. Außerdem konnten für Patienten mit Leberzirrhose nach Einnahme bestimmter SH, z. B. Glibenclamid), hämodynamische Veränderungen wie z. B. eine Reduktion des Herzindex demonstriert werden. Von Vertretern der dritten Generation (z. B. Glimepirid) ist aus diabetologischer Sicht abzuraten, da unter Glimepirid (wenn auch seltener als unter Glibenclamid) schon bei gesunder Leberfunktion eine relevante Hypoglykämierate nachweisbar ist. α -Glukosidasehemmer wie z. B. Acarbose oder Miglitol bewirken eine Hemmung der intestinalen Glukosidasen. Sie vermitteln so eine reduzierte postprandiale Aufspaltung von komplexen Kohlenhydraten, was zu einer verzögerten Resorption der Monosaccharide und einer Reduktion postprandialer Hyperglykämien führt. Ein großer Vorteil bei der Behandlung eines hepatogenen Diabetes mit α -Glukosidasehemmern ist das Fehlen spezifischer hepatotoxischer Nebenwirkungen. Ihr Nebenwirkungsprofil wird im Wesentlichen durch die Symptome der Kohlenhydratmaldigestion bestimmt. Häufig sind meteoristische Beschwerden und Bauchschmerzen. Viele Patienten mit Leberzirrhose weisen jedoch einen bakteriellen Überwuchs auf (z. B. nach gastrointestinalen Blutungsereignissen, durch Medikamente wie z. B. Antibiotika oder Lactulose) und entwickeln oft eine portal-hypertensive Gastropathie und Enteropathie oder eine Steatorrhö im Rahmen einer cholestatischen Lebererkrankung. Alle genannten Faktoren führen häufig ebenfalls zu Blähungen und abdominalen Schmerzen, sodass die Nebenwirkungsrate der α -Glukosidasehemmer noch erhöht wird. Daher ist auch diese Substanzgruppe keine ideale Medikation bei Leberzirrhose. Sinnvoll kann ein Einsatz z. B. von Acarbose in der Frühphase des hepatogenen Diabetes mellitus sein oder aber im Rahmen einer Kombinationstherapie, da seine antihyperglykämische Potenz selber im Vergleich mit SH oder Metformin schwächer ist [10]. Zusätzlich konnte in einer prospektiven Studie ein positiver Effekt von Acarbose auf den klinischen Verlauf einer HE nachgewiesen werden [12, 19].

Insulintherapie

Angesichts des problematischen Sicherheitsprofils der meisten oralen Antidiabetika (insbesondere Glinide und SH) bei Patienten mit Leberzirrhose sollte der Einsatz vor allem kurz wirksamer Insuline (prandiale Insulintherapie) frühzeitig erwogen werden. Bei vorwiegend postprandial erhöhten Blutzuckerwerten sollte eine gut steuerbare prandiale Insulintherapie in Betracht gezogen werden. Eine prandiale Insulintherapie mit Insulinen von kurzer Wirkdauer (z. B. „Human-

insuline“ bzw. „Normalinsuline“) oder kurz wirksamen Insulinanaloga (z. B. Lispro, Aspart, Glulisin) zu den Mahlzeiten muss gegenüber Präparaten mit verzögertem Wirkeintritt bevorzugt werden, da die Halbwertszeit von Insulin bei Leberzirrhose verlängert ist und Hypoglykämien aufgrund der chronischen Lebererkrankung nur insuffizient kompensiert werden können. Außerdem weisen Patienten mit einem hepatogenen Diabetes häufig vor allem postprandiale Blutzuckerspitzen und weniger hohe Nüchtern-glukosewerte auf, sodass diese Therapieform, verglichen mit der konventionellen Insulintherapie (CT) mit Mischinsulinen zu festen Zeitpunkten, wesentlich besser geeignet ist.

Im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Normalinsulinen haben kurz wirksame Insulinanaloga (z. B. Insulin lispro, Insulin aspartat, Insulin glulisin) ein günstigeres Wirkprofil, da der Spritz-Ess-Abstand entfällt und das unmittelbar vor oder gar während dem Essen zu spritzende Insulinanalogon in der Regel zu signifikant besseren postprandialen Blutzuckerwerten, einer damit besseren Stoffwechselkontrolle und einer flexibleren und sicheren Therapie führt. Ein weiterer Vorteil bei kurz wirksamen Insulinanaloga ist die deutlich seltenere Rate von postprandialen, d. h. zwischen den Mahlzeiten auftretenden Hypoglykämien, gegenüber der Therapie mit Normalinsulinen. Dies ist insbesondere bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit hepatogenem Diabetes wichtig. Für die Therapie mit lang wirksamen Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) konnte ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate von Hypoglykämien, insbesondere nächtlichen Unterzuckerungen, gegenüber herkömmlichen NPH-Insulinen nachgewiesen werden [12, 19].

Zusammenfassung

Ein hepatogener Diabetes stellt eine häufige, aber unterschätzte Komplikation bei Leberzirrhose dar und gilt als Indikatorerkrankung für eine ungünstige Prognose und den Verlauf bestimmter zirrroseassoziiierter Komplikationen. Die Bedeutung einer antidiabetischen Therapie liegt analog zu anderen Diabetes-Formen in der Reduzierung kardiovaskulärer Komorbiditäten und diabetischer Spätschäden, dient insbesondere aber auch der Vermeidung charakteristischer Zirrrosekomplikationen wie hepatischer Enzephalopathie und eines HCC. Je nach Schweregrad der Zirrhose sowie der Compliance des betroffenen Patienten muss in Ermangelung von Leitlinien jede Behandlung eines Diabetes bei Zirrhose als extrem individuelles Therapiekonzept verstanden werden. Basismaßnahmen sind wichtig, aber möglicherweise fundamental anders als bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, da bei fortgeschrittener Zirrhose häufig Malnutrition und Kachexie vorliegen. Ein Großteil der antidiabetischen Medikation ist zumindest formal bezüglich Kontraindikationen und Nebenwirkungen als problematisch einzustufen, obwohl eine kompensierte Zirrhose nicht obligatorisch mit einer Leberinsuffizienz gleichzusetzen ist. Gleichwohl sind Leitlinien zur Diagnostik und Therapie z. B. des Diabetes mellitus Typ 2 nur bedingt auf die Situation des Diabetes bei Zirrhose zu übertragen, insbesondere weil prospektive Studien zur optimalen Behandlung an diesem Kollektiv fehlen. Bei jeder pharmakologischen Behandlung muss, vor allem bei fortgesetztem Alkoholabus, das Risiko einer therapieinduzierten Hypo-

glykämie berücksichtigt werden. Eine Alkoholkarenz sollte insofern als Basis jeder medikamentösen Therapieeskalation gelten. Für bestimmte Präparate wie z. B. Metformin scheint sich bei der Behandlung des Diabetes bei Zirrhose ein gewisser Paradigmenwechsel abzuzeichnen, da ein Einsatz bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und guter Compliance als sicher gilt und möglicherweise als chemopräventive Maßnahme im Hinblick auf ein HCC zu werten ist [38].

Relevanz für die Praxis

- Ein Diabetes bei Zirrhose/hepatogener Diabetes gilt als Indikatorerkrankung für eine ungünstige Prognose und den Verlauf bestimmter zirrroseassoziiierter Komplikationen.
- Jede antidiabetische Therapie zielt neben einer Reduzierung kardiovaskulärer Komorbiditäten und diabetischer Spätschäden vor allem auf die Vermeidung charakteristischer Zirrrosekomplikationen ab.
- In Ermangelung von Leitlinien muss angesichts drohender Nebenwirkungen einer medikamentösen Behandlung jede Therapie eines Diabetes bei Zirrhose individuell an den Schweregrad sowie die Prognose der Lebererkrankung und an die Compliance des Patienten angepasst werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. El Serag HB, Everhard JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 1822–8.
2. Merli M, Leonetti F, Riggio O, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 649–54.
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734–43.
4. Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. Hepatogenous diabetes in cirrhosis. Academic sport or a neglected disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 469–71.
5. Naunyn B. Glykoseurie und Diabetes durch experimentelle Insulte und Krankheiten der Leber. In: Naunyn B (Hrsg). *Der Diabetes mellitus*. A. Holder, Wien, 1898; 38–49.
6. Creutzfeldt W, Sickinger K, Frerichs H. Diabetes und Lebererkrankungen. In: Pfeiffer EF (Hrsg). *Handbuch des Diabetes mellitus*. Band 2. Lehmann, München, 1971; 807–59.
7. Perseghini G, Mazzaferro V, Sereni LP, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 694–703.
8. Shetty A, Wilson S, Kuo P, et al. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance. *Transplantation* 2000; 69: 2451–4.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. *Diabetes Care* 2004; 27: s5–s10.
10. Krauns P, Ruge W. Plasma catecholamine levels in liver disease. *Z Gastroenterol* 1985; 23: 64–73.
11. Proietto J, Dudley FJ, Aitken P, et al. Hyperinsulinaemia and insulin resistance of cirrhosis: the importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657–65.
12. Siegel EG, Jakobs R, Riemann JF. Pancreatic insufficiency-induced and hepatogenic diabetes. Special aspects in pathophysiology and treatment. *Internist* 2001; 42 (Suppl 1): 8–19.
13. García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 2009; 8: 13–20.
14. AlDossary AA, Ramji AS, Elliott TG, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transp* 2002; 8: 356–61.
15. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059–63.
16. Greco AV, Mingrone G, Mari A, et al. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut* 2002; 51: 870–5.
17. Bosch J, Gomis R, Kravetz D, et al. Role of spontaneous portal-systemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am J Physiol* 1984; 247: G206–G212.
18. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–8.

19. Gundling F, Schumm-Draeger PM, Schepp W. Hepatogenous diabetes – diagnostics and treatment. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 436–45.
20. Gundling F, Seidl H, Löffler N, et al. Metabolic disturbances in liver cirrhosis (part 1) – hepatic osteopathy and malnutrition. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 2461–4.
21. Murphy EJ, Davern TJ, Shakil AO, et al. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure. Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 549–53.
22. Schnedl WJ, Wallner SJ, Pischwanger C, et al. Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2005; 155: 411–5.
23. Niederau C. [Diabetes mellitus in hemochromatosis]. *Z Gastroenterol* 1999; (Suppl 1): 22–32.
24. Imano E, Nishida T, Shibata M, et al. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Int Med* 1999; 38: 918.
25. Gundling F, Seidl H, Strassen I, et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus. *Digestion* 2013; 87: 75–84.
26. Vanecek R. Atherosclerosis and cirrhosis of the liver. *Bull World Health Organ* 1976; 53: 567–70.
27. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987; 28: 623–41.
28. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, et al. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1490–6.
29. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1997; 73: 204–7.
30. Huo TI, Lui WY, Huang YH, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2293–8.
31. Gundling F, Teich N, Strebel HM, et al. Nutrition in liver cirrhosis. *Med Klin (Munich)* 2007; 102: 435–44.
32. Sakaida I, Tsuchiya M, Okamoto M, et al. Late evening snack and the change of blood glucose level in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2004; 30 (Suppl): 67–72.
33. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, et al. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2005; 31: 95–103.
34. Gundling F, Seidl H, Pehl C, et al. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 756–61.
35. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285–94.
36. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184–91.
37. Gentile S, Turco S, Guarino G. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 33–40.
38. Gundling F, Schepp W. Risk reduction of hepatocellular carcinoma by metformin – time for a change of paradigm? *Z Gastroenterol* 2012; 50: 232–3.

Dr. med. Felix Gundling

Facharzt für Innere Medizin, Zusatzbezeichnungen Gastroenterologie, Proktologie und Medikamentöse Tumorthherapie. Oberarzt an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, München. 2013 Habilitation zum Thema „Alternative Diagnostikverfahren bei Patienten mit Leberzirrhose und manifester sowie subklinischer hepatischer Enzephalopathie, verglichen mit etablierten diagnostischen Methoden“.



Fachkurzinformation zur Umschlagflappe, zum Inserat auf Seite 4 und zum Beitrag auf Seite 47

ForxigaTM 5 mg Filmtabletten, ForxigaTM 10 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, **ATC-Code:** A10BX09. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** *ForxigaTM 5 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Dapagliflozin-[(2S)-Propan-1,2-diol] (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 25 mg Lactose. *ForxigaTM 10 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Dapagliflozin-[(2S)-Propan-1,2-diol] (1:1) 1 H₂O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 50 mg Lactose. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E460i), Lactose, Crospovidon (E1201), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungs-pflicht/apotheckenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** 04/2013

Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.

Wundmanagement beim diabetischen Fußsyndrom

W. Hanel, R. Lobmann

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren ist eine Vielzahl von Methoden für die Behandlung von chronischen Wunden auf den Markt gekommen, die von einer Masse an Wundauflagen bis zu einer Reihe von physikalischen Methoden, künstlichen Hautprodukten und gentechnisch hergestellten Wachstumsfaktoren reichen. Ohne möglichst optimale Behandlung der Ursache der Wundheilungsstörung werden allerdings auch diese Methoden nicht zum Erfolg führen. Bei der Wahl der Wundauflagen ist das Ziel, ein feuchtes Wundmanagement zu erreichen, um ein möglichst optimales Wundmilieu zu erzielen. Besonderheiten beim diabetischen Fuß müssen dabei Berücksichtigung finden. Silberhaltige Produkte sind nach Leitlinien nicht unbedingt nötig. Bei ausbleibender Heilung kann man dann über den Ein-

satz einer aktiven Wundtherapie, wie z. B. hyperbare Sauerstofftherapie, Vakuumtherapie oder künstliche Hautprodukte, nachdenken. Diese Methoden sind dann allerdings auch mit deutlich höheren Kosten verbunden.

Schlüsselwörter: diabetisches Fußsyndrom, feuchte Wundbehandlung, aktive Wundtherapie

Abstract: Treatment of Chronic Wounds in the Diabetic Foot Syndrome. During the last years, a high number of methods for the treatment of chronic wounds has been available on the market, ranging from a variety of wound dressings to a series of physical methods, artificial skin products, and genetically developed growth factors. However, without treating the

cause of the wound healing disturbance as optimally as possible none of these methods will lead to success. To achieve optimum wound environment the choice of wound dressings has to achieve humid wound management. Specific features with the diabetic foot have to be considered. Silver-containing products are not absolutely necessary according to guidelines. With missing treatment success one has to consider active wound therapy as for example hyperbaric oxygen therapy, vacuum therapy, or artificial skin products. But these methods will also cause noticeably higher costs. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (3): 32–7.**

Key words: diabetic foot syndrome, moisture wound therapy, active wound treatment

■ Therapiegrundsätze beim diabetischen Fußsyndrom

Das Wundmanagement ist eine wichtige Komponente bei der multidisziplinären Behandlung des diabetischen Fußsyndroms. Daneben muss aber eine Reihe von anderen Faktoren berücksichtigt werden, die die Wundheilung beeinflussen und verzögern können. In populationsbezogenen Querschnittsuntersuchungen ergab sich ein Anteil an neuropathischen Läsionen von ca. 50 %, an neuroischämischen Läsionen von ca. 35 % und an ischämischen Läsionen von ca. 15 %, sodass mindestens 50 % der Patienten eine arterielle Durchblutungsstörung aufweisen [1]. Erfahrungsgemäß ist die Zahl bei stationären Patienten noch deutlich höher. Deshalb gehört insbesondere die Überprüfung der arteriellen Durchblutung mittels Tasten der Fußpulse, arteriellem Doppler und gegebenenfalls Farbduplexsonographie, digitaler Subtraktionsangiographie oder Kernspinangiographie zum Untersuchungsstandard. Bei entsprechenden Befunden ist eine Revaskularisation anzustreben.

Eine weitere wichtige Komponente der Behandlung ist die richtige Entlastung der Wunden. 86 % der Wunden beim diabetischen Fußsyndrom sind laut einer Studie von Armstrong et al. [2] plantar lokalisiert. Die bevorzugte Region ist die Zehen- und Ballenregion des Fußes. Dies hat einerseits Folgen für die Wahl und Konstruktion der zu wählenden Entlastungsschuhe und andererseits direkte Auswirkung auf die Wahl der einzusetzenden Wundauflagen. Die Wahl der Entlastungsschuhe, eventuell kombiniert mit diabetesadaptierten Fuß-

bettungen, sollte also bevorzugt den Vorfuß entlasten. Langsohlige Vorfußentlastungsschuhe sind aber wegen der Gefahr der Fehlbelastung im Vorfußbereich beim Gehen nicht zu empfehlen.

Bei der Auswahl der Wundauflagen ist zu berücksichtigen, dass trotz Entlastung der Wunde immer noch ein bestimmter Restdruck durch das Körpergewicht auf die Wundauflage besteht. Häufig werden die Entlastungsschuhe auch nicht konsequent getragen, sodass das gesamte Körpergewicht auf die Wundauflage einwirken kann.

Ferner sollten Infektionen der Wunden rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Eine bestehende Osteomyelitis im Bereich des dem Ulkus anliegenden Knochens kann ebenfalls die Wundheilung verhindern und muss durch Röntgenuntersuchungen oder eine Kernspinuntersuchung ausgeschlossen werden. Ohne Berücksichtigung der genannten Faktoren wird das beste Wundmanagement nicht zum Erfolg führen. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Begleitfaktoren, die bei der Behandlung der Ulzera beim diabetischen Fuß berücksichtigt werden müssen.

■ Möglichkeiten des Wundmanagements

Für die Behandlung von chronischen Wunden, die häufig auf dem Boden eines diabetischen Fußsyndroms oder einer chronisch-venösen Insuffizienz entstehen, gibt es inzwischen eine Vielzahl von Möglichkeiten, die den Überblick erschweren, ja fast unmöglich machen. Ein großes Gebiet, das durch die Menge der Produkte fast nicht zu überschauen ist, sind Wundauflagen. Die 3. Auflage des Buches *Wundauflagen für die Kitteltasche* [3] ist 2010 erschienen und hat inzwischen mit rund 1062 Seiten einen Umfang und ein Gewicht erreicht, das das Mitführen in der Kitteltasche eigentlich nicht mehr erlaubt. Darüber hinaus besteht noch eine Vielzahl von physikalischen Methoden und durch modernste Gentechnik entwickelte Behandlungsmöglichkeiten, die eine verbesserte Wund-

Eingelangt am 22. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 19. Mai 2013;
Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Klinikum Stuttgart – Bürgerhospital, Stuttgart, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Wolfgang Hanel, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Klinikum Stuttgart – Bürgerhospital, D-70191 Stuttgart, Tunzhofer Straße 14–16; E-Mail: WHanel@klinikum-stuttgart.de

heilung versprechen. Abbildung 1 zeigt schematisch einen Überblick über diese Behandlungsmethoden.

Konservative Therapie

Seit vielen Jahrzehnten stehen schon Wundgazen zur Verfügung, die mit sterilen Kompressen abgedeckt und mit Mullbinden oder Pflastern fixiert werden müssen. Die Wundgazen bestehen aus grobmaschigen Geweben aus Zellulose und Kunstfasern (z. B. Polyester), die mit hydrophoben Fettsalben (Vaseline/Paraffin), Öl-in-Wasser-Emulsionen oder Hydrokolloidpartikeln und Vaseline beschichtet sind. Sie verhindern vor allem das Verkleben der Kompressen mit der Wunde und erlauben durch ihre Grobmaschigkeit das Abfließen von Wundexsudat. Diese Wundauflagen können in allen Phasen der Wundheilung (Exsudations-, Granulations- und Epithelialisierungsphase) zum Einsatz kommen und als initialer Verband eingesetzt werden, bis der Patient einem spezialisierten Zentrum vorgestellt wird. Aber auch in der weiteren Behandlung der chronischen Wunden haben diese Auflagen einen Stellenwert. Es ist darauf zu achten, dass die Wunde unter dieser Behandlung nicht austrocknet. Bei starker Exsudation können Wundgazen mit Saugkompressen kombiniert und mehrere Tage belassen werden. Die Gazen können auf der Wunde verbleiben, die Kompressen müssen jedoch täglich ausgetauscht werden.

Modernes Wundmanagement

Einer der wichtigsten Schritte im modernen Wundmanagement ist die genaue Beurteilung der Wunde und die Definition des Behandlungsziels. Ganz grundsätzlich muss die Frage gestellt werden, ob das Behandlungsziel die Abheilung der Wunde ist oder ob der bestehende Befund erhalten werden soll. Es gibt immer wieder Situationen, die eine Abheilung der Wunde nicht zulassen, sei es eine nicht zu revaskularisierende schwere Ischämie oder der Gesamtzustand des Patienten. In diesem Fall ist ein trockenes Gangrän die beste Situation. Dieser Zustand ist oft lange Zeit ohne Probleme zu er-

Tabelle 1: Therapiegrundsätze beim diabetischen Fußsyndrom, ohne die eine Abheilung von Ulzerationen nicht zu erreichen ist.

- Abklärung der arteriellen Durchblutungssituation (Fußpulse, Doppler, Farbduplex, DAS, MRT-Angiographie)
- Richtige Entlastung der Wunde (Entlastungsschuhe, Orthesen, Total contact cast)
- Rasche Kontrolle von Infektionen
- Ausschluss von Osteomyelitiden im Bereich der Wunden
- Amputationen (Major-/Minoramputationen), wenn nötig
- Wundmanagement

halten. Ein feuchtes Wundmanagement ist dann sicher nicht angezeigt. Ist das Behandlungsziel aber die Abheilung der Wunde, so kann in wenigen Schritten beim diabetischen Fuß eine in vielen Fällen passende Wundauflage gefunden und ein modernes Wundmanagement erreicht werden, das eine optimale Wundmilieu verspricht.

Die Einteilung der Wundheilung erfolgt grob in die 3 bereits genannten Stadien. Tabelle 2 gibt einen Überblick über diese Phasen und die Behandlungsziele in diesen Stadien.

Die meisten Wunden beim diabetischen Fußsyndrom befinden sich zu Behandlungsbeginn in der Entzündungsphase mit unterschiedlichen Anteilen an nekrotischem Gewebe. Ziel der Behandlung ist hier eindeutig die Entfernung der Nekrosen. Das Debridement kann mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt werden. Da meistens durch die peripher symmetrische Polyneuropathie bedingt eine Schmerzfreiheit vorliegt, können die Nekrosen rasch mit dem Skalpell entfernt werden. Größere Eingriffe sollten jedoch dem Chirurgen vorbehalten bleiben. Danach sollte ein stadiengerechtes modernes Wundmanagement eingesetzt werden, um eine optimale Heilung zu erreichen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über das Rüstzeug bzw. die Gruppen der Wundauflagen und ihre Eigenschaften, die zum Einsatz kommen können. Es handelt

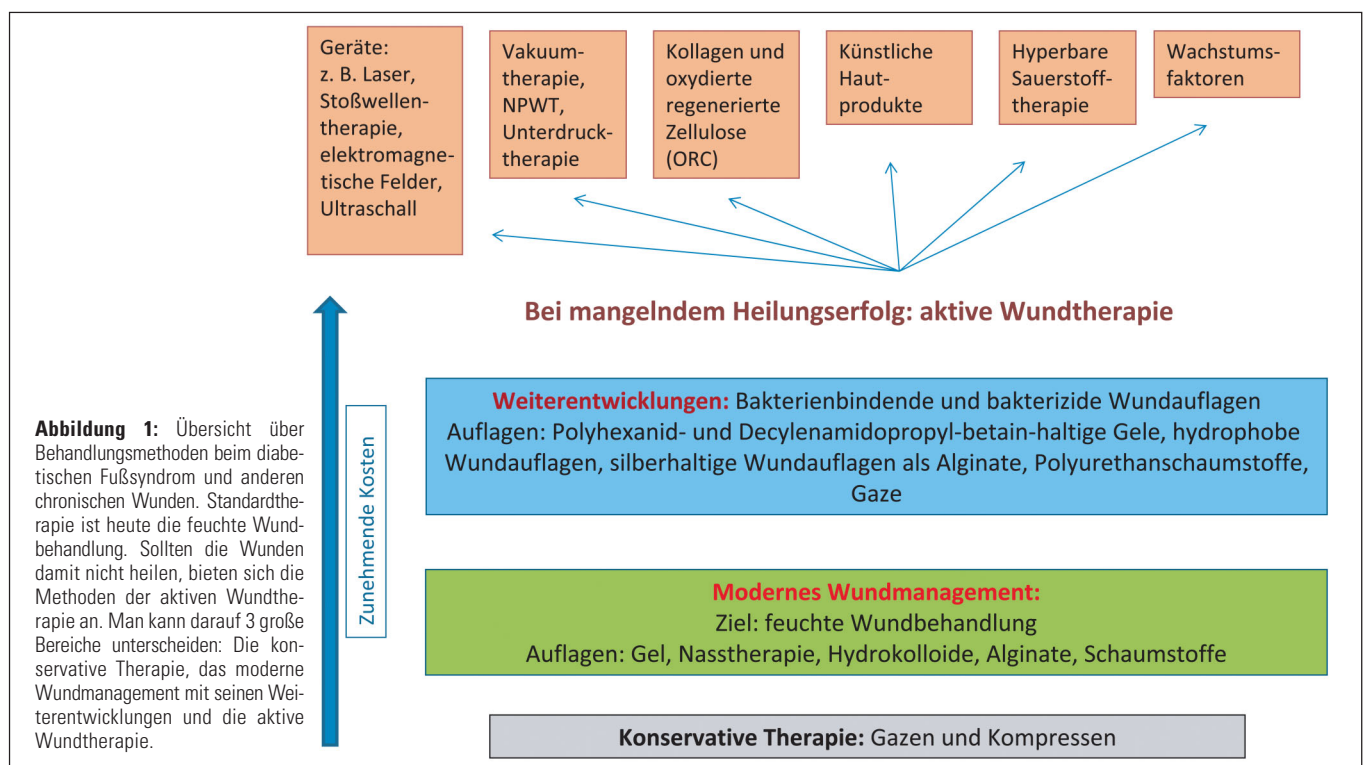
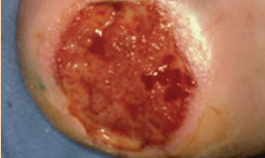


Tabelle 2: Überblick über die Stadien der Wundheilung. Ferner ist für das jeweilige Stadium ein vorrangiges Behandlungsziel angegeben. Nach [4].

	Phase	Behandlungsziel
	<u>Entzündungsphase</u> Wundgrund besteht überwiegend aus abgestorbenem Gewebe. Farbe: schwarz, grau, blasrosa. Bei Berührung und Debridement nicht oder kaum blutend.	Entfernung des abgestorbenen Gewebes durch chirurgisches oder enzymatisches Debridement bzw. Unterstützung des körpereigenen Debridements durch Nasstherapie.
	<u>Granulationsphase</u> Wundgrund besteht aus neu entstandenem Gewebe, höckerige Oberfläche. Farbe: rosa, lachsrot, glänzend. Bei Berührung schnell blutend.	Schutz des Granulationsgewebes, Verhinderung der Austrocknung, Verbandwechsel in mehrtägigem Abstand sinnvoll.
	<u>Epithelisierungsphase</u> Wundgrund flach, Wundränder zeigen eine Kontraktion. Farbe: rosig.	Schutz des Gewebes vor Umwelteinflüssen, Verhinderung der Austrocknung, Verbandwechsel in mehrtägigem Abstand sinnvoll.

sich um Gele, feuchte kissenartige Kompressen (Tender Wet®), Alginate/Hydrofaser und Polyurethanschäumstoffauflagen.

Gele und Nasstherapie

Ganz prinzipiell sind Gele und eine Nasstherapie (Tender Wet®) dazu geeignet, der Wunde Feuchtigkeit in unterschiedlicher Weise zuzuführen und Nekrosen aufzuweichen, damit diese leichter abgetragen werden können oder sich ablösen. Auch Fibrinbeläge können damit häufig entfernt werden. Ihr Einsatz ist beim diabetischen Fußsyndrom jedoch sehr beschränkt, da beide Auflagen sich nicht für Wunden an der Fußsohle (86 % der Fußwunden) eignen. Der Druck durch das Körpergewicht quetscht die Wundkissen aus, das Gel verteilt sich dadurch unkontrolliert über die Fußsohle.

Hydrokolloide und hydroaktive Wundauflagen

Hydrokolloide und hydroaktive Wundauflagen bestehen aus einem Polyurethanfilm, auf dem eine selbstklebende Masse aufgebracht ist. Diese Masse enthält stark quellende Partikel (Carboxymethylzellulose, Gelatine, Pektine o. ä.), eingebettet in eine Trägersubstanz aus Elastomeren und Klebstoffen. Unter Aufnahme von Wundexsudat verflüssigt sich die Hydrokolloidmasse und bildet ein visköses gelbliches Gel. Bei geringeren Exsudatmengen quellen die Hydrokolloidpartikel auf und es kommt zu einer Verdickung und Eintrübung der Auflage. Dies ist dann auch der richtige Zeitpunkt für den Wechsel der Pflaster. Die Exsudataufnahme ist relativ gering. Am Fuß sollten diese Auflagen trotz selbstklebender Eigenschaften noch durch weitere Pflaster fixiert werden, um den Belastungen am Fuß zu genügen. Bei infizierten Wunden besteht eine Kontraindikation für diese Auflagen. Sie sind jedoch recht gut für oberflächliche Wunden am Fuß geeignet, besonders auch wegen ihrer Flexibilität und der selbstklebenden Eigenschaften. Reicht die Kapazität für die Exsudatmenge der Wunde nicht aus, so kommt es zur Mazeration der Wunde und zur Ablösung der Auflagen. Für tiefe Wunden ist die Auflage nicht geeignet.

Polyurethanschäumstoff

Polyurethanschäumstoffauflagen können größere Mengen von Wundexsudat aufnehmen. Sie sind ebenfalls flexibel und lassen sich so zuschneiden, dass auch problematische Regionen wie Zehenkuppen gut damit versorgt werden können. Sie benötigen, falls sie nicht einen selbstklebenden Rand haben, ein fixierendes Pflaster. Bei Wunden mit sehr geringer Exsudation kann es zum Austrocknen der Wunde kommen. Erfahrungsgemäß lassen sich mit dieser Auflage viele Wunden am Fuß versorgen.

Alginate

Alginate sind Kompressen oder streifenförmige Tamponaden, die aus Kalziumalginatfasern bestehen und aus der Alginatäure der Braunalgen gewonnen werden. Sie wirken durch Ionenaustausch zwischen Wunde und Auflage. Die trockenen Kalziumalginatfasern saugen natriumhaltiges Wundexsudat und Blut auf und wandeln sich unter Abgabe von Kalziumionen in lösliches Natriumalginat um, das so auf der Wundoberfläche zu einer feuchten gelartigen Masse wird. Nekrosen können dadurch aufgeweicht und abgelöst werden, die Wunde bleibt durch die gelartige Masse feucht. Die Auflage eignet sich besonders zur Tamponade von tiefen Wunden und kann sowohl in der Entzündungs- als auch in der Granulationsphase eingesetzt werden.

Grundsätzlich sollten Verbandwechsel, wenn möglich aus Kostengründen und um Traumatisierungen der Wunde durch den Wechsel zu vermeiden, alle 2–3 Tage durchgeführt werden. Bei täglichem Wechsel ist der Einsatz der geschilderten Auflagen teuer.

Ein einfaches Vorgehen zur Entscheidung über die Wundauflage beim diabetischen Fuß kann anhand von einigen Schritten ablaufen:

1. Debridement wenn nötig durchführen
2. Liegt eine tiefe oder oberflächliche Wunde vor? Tiefe Wunden bilden unter der Wundauflage eine Höhle, die Auflage liegt nicht an der Wundoberfläche an.

Tabelle 3: Übersicht über die Hauptgruppen der Wundauflagen. Nach [4].

Hauptgruppen der Wundauflagen	Wirkungsweise/Eigenschaften	Geeignet für Wundhöhlen (als Tamponade vorhanden)
Wundgaze <u>Aussehen:</u> gitterförmige Maschen aus z. B. Zelluloseacetat	Verhindert durch Imprägnierung mit verschiedenen Substanzen (z. B. Vaseline, Hydrokolloid, Paraffin) das Verkleben mit Abdeckung (Kompressen), atraumatischer Verbandswechsel möglich.	Nein
Nasstherapie (Tender Wet®) <u>Aussehen:</u> mehrschichtige kissenförmige Auflage	Abgabe von Feuchtigkeit an die Wunde im Austausch mit Wundexsudat, dadurch Aufweichung und Ablösung von Nekrosen möglich.	Nur wenn Kissen relativ genau in Wundhöhle passt, selten Zuschneiden möglich
Gel <u>Aussehen:</u> Gel	Zufuhr von Feuchtigkeit, damit Aufweichung von Nekrosen und Unterstützung des körpereigenen Debridements.	Ja
Hydrokolloide und hydroaktive Auflagen <u>Aussehen:</u> selbstklebende Platten	Auflage mit geringer Saugfähigkeit, bindet Flüssigkeit und wird an der Oberfläche dadurch gelförmig, manchmal entsteht ein Flüssigkeitsfilm.	Nein
Alginate und Hydrofaser <u>Aussehen:</u> vliesförmige Kompressen oder Tamponadenstreifen	Relativ saugfähige Auflage, die durch Aufnahme des Wundsekrets eine gelartige Masse bildet und dadurch die Ablösung von Nekrosen und Belägen unterstützt.	Ja, auch als spezielle Tamponade lieferbar
Schaumstoffe mit/ohne Superabsorber <u>Aussehen:</u> Schaumstoffkompressen	Polyurethanschaumstoff mit guter bis sehr guter (mit Superabsorber) Saugfähigkeit. Wirkung wie ein Schwamm. Bindet Exsudat und hält dadurch die Wunde feucht.	Ja, aber nur als besondere Kissen

3. Tiefe Wunden sollten mit Gel oder Alginattamponade aufgefüllt werden. Die Wundphase spielt hier in der Regel keine Rolle.
4. Oberflächliche Wunden können je nach Exsudatmenge mit einem Hydrokolloid oder einem Polyurethanschaum verbunden werden.

Die Abbildungen 2–4 zeigen die mögliche Versorgung von flachen und tiefen Wunden sowie die Besonderheiten beim diabetischen Fußsyndrom.

Weiterentwicklungen der aufgeführten Auflagen, die sich insbesondere durch Einarbeitung von Silber in unterschiedlichen chemischen Zubereitungen auszeichnen, werden zur Kontrolle einer möglichen Infektion angeboten. Von den aufgelisteten Auflagen gibt es besonders bei den Alginaten, Hydrofasern, Gazen und Polyurethanschaumstoffauflagen silberhaltige Produkte. Es ist aber nötig, den Versprechungen der Anbieter eine gewisse Skepsis entgegenzubringen. Die internationalen evidenzbasierten Leitlinien der „International Working Group on the Diabetic Foot 2011“ (IWGDF) [5] besagen zu diesem Thema: „Es gibt zurzeit keine Daten, die den Einsatz von besonderen Behandlungen oder Wundauflagen (einschließlich silberhaltigen Auflagen oder antiseptischen Produkten) im Routinemanagement des diabetischen Fußes rechtfertigen“ [Übersetzung des Autors]. Da diese Produkte teuer sind und hinterfragt werden müssen, sollte man sich den Einsatz in jedem Fall gut überlegen.

Aktive Wundtherapie

Stellt sich mit den geschilderten Methoden kein Erfolg ein, kann man über weitere Möglichkeiten des Wundmanagements nachdenken, die in der obersten Reihe der Abbildung 1 aufgezählt sind. Zuvor ist es aber notwendig, die einzelnen The-

rapieschenkel, wie sie in Tabelle 1 aufgezählt sind, nochmals genau durcharbeiten. Alle jetzt eingesetzten Therapien sind deutlich teurer und sollten aus diesem Grund nur gezielt zur Anwendung kommen. Von den aufgeführten Methoden kommt sicher die Niederdrucktherapie am häufigsten zum Einsatz. Aber auch die hyperbare Sauerstofftherapie hat in ausgesuchten Fällen ihren Stellenwert.

Die Vakuum- bzw. Niederdrucktherapie erlaubt es, über spezielle Systeme aus Schwämmen, Folien zum luftdichten Abschluss der Wunde, Leitungen und Pumpen einen Unterdruck auf der Wunde zu erzeugen, Sekret abzusaugen und die Wundheilung über Zug und Druck anzuregen. Die Methode wird häufig postoperativ angewendet. Ein Verband kann über mehrere Tage auf der Wunde bleiben. Gelegentlich kann es zur Mazeration der Wundumgebung kommen. Es gibt eine Vielzahl von Studien zu diesem Thema. Häufig wird dabei von einer schnelleren Heilung unter dieser Therapie berichtet. Als primärer Endpunkt wird dabei die Anzahl an in einer bestimmten Zeit abgeheilten Wunden angesetzt, sekundärer Endpunkt dieser Studien ist die Zeit bis zum kompletten Wundverschluss. Eine Übersicht von Peinemann und Sauer [6] kommt zum Ergebnis, dass, obgleich die „negative pressure wound therapy“ (NPWT) möglicherweise einen positiven Effekt auf die Wundheilung hat, es keine sicher belegten Vor- oder Nachteile gegenüber der konventionellen Wundbehandlung gibt. Randomisierte kontrollierte Studien mit guter methodischer Qualität sind weiterhin notwendig. Die „International Working Group on the Diabetic Foot“ formuliert, dass die Vakuumtherapie die Heilung einer postoperativen Wunde beschleunigen kann. Die Effektivität der Methode und der Kosten-Nutzen-Faktor bleiben beim diabetischen Fuß jedoch offen. Eigene Erfahrungen unterstützen diese Ansicht. Es ist wichtig, nach 1–2 Behandlungszyklen die Heilungstendenz

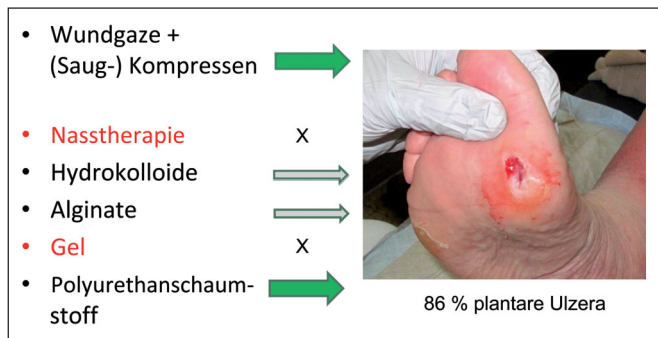


Abbildung 2: Sinnvolle Wundauflagen bei plantaren Ulzera beim diabetischen Fußsyndrom, die rot geschriebenen Produkte sind nicht sinnvoll. Grün umrandete Pfeile zeigen einen nicht so häufigen Einsatz an.

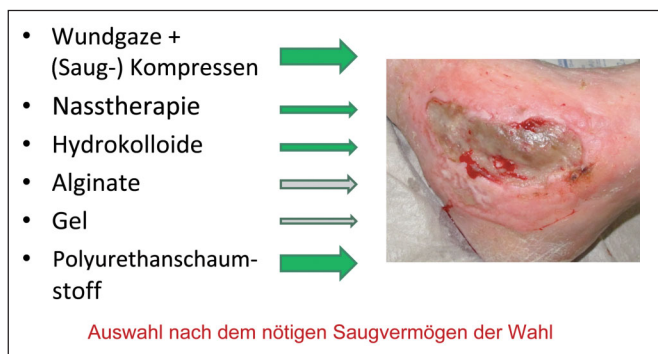


Abbildung 3: Wundauflagen und ihr Einsatz bei flachen Wunden (z. B. Ulcus cruris). Die Pfeildicke gibt die Häufigkeit (eigene Erfahrung) an. Umrandete Pfeile zeigen einen selteneren Einsatz an.

zu beurteilen. Bei unzureichendem Ansprechen sollte diese Methode nicht weiter angewendet werden.

Eine weitere Methode, die gelegentlich zum Einsatz kommt, ist die hyperbare Sauerstofftherapie. Dabei atmen die Patienten in einer Überdruckkammer Sauerstoff mit einem Druck von 2,5 atm über einen Zeitpunkt von 95 Min. an 5 Tagen über 8 Wochen lang ein. Der erhöhte Sauerstoffkapillardruck führt zu deutlich größeren Diffusionsstrecken im Bereich der Gewebe und soll damit die Wundheilung verbessern. Bisherige Studien auf diesem Gebiet waren meist nicht verblindet und die Teilnehmerzahl war in der Regel nicht größer als 50 in jeder Gruppe. Die Studie von Löndhal et al. [7] ist die bisher größte doppelblinde Studie mit Patientenzahlen von 49 in der Behandlungsgruppe und 45 Patienten in der Kontrollgruppe. Eingeschlossen wurden Patienten mit Wagner-Stadien 2–4, einer Wunddauer von > 3 Monaten und mit entweder adäquater Perfusion oder nicht zu rekonstruierender Gefäßsituation. Der primäre Endpunkt war die Heilung nach 12 Monaten. In der Behandlungsgruppe heilten 52 %, in der Placebogruppe 29 %. Ein Problem war, dass es 10 Revaskularisationen im Verlauf gab – 6 in der Behandlungsgruppe und 4 in der Kontrollgruppe. Es scheint also, dass diese Methode einen Beitrag zur Heilung leisten kann. Die Beurteilung in den evidenzbasierten Leitlinien besagt, dass neuere Studien weitere Evidenz dafür ergeben, dass der Einsatz der systemischen hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) die Inzidenz der Heilung und das langfristige Outcome verbessert, obwohl weitere verblindete Studien nötig sind, um die Kosteneffektivität und auch die Population mit dem größten Nutzen zu bestimmen.

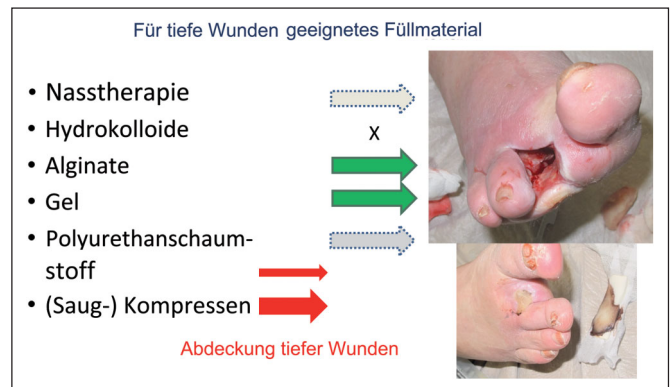


Abbildung 4: Materialien für den Einsatz bei tieferen Wunden. Es kommen im Wesentlichen nur Alginate und Gele in Betracht. Umrandete Pfeile sind kissenartige Produkte, die genau in die Wunde passen müssen. Rote Pfeile können als Sekundärverbände benützt werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Wundheilung zu beschleunigen, sind künstliche Hautprodukte, wie z. B. Apligraf®. Aus der Vorhaut von Neugeborenen werden Fibroblasten und Keratinozyten gewonnen, anschließend kultiviert und auf eine Kollagenmatrix aufgebracht. Dieses Produkt wird dann auf die chronische Wunde aufgelegt. Zugelassen ist Apligraf in der Schweiz und den USA. Es gibt noch weitere Produkte wie Epicel® (Keratinocytenautograft, USA) und Epidex® (autologe Keratinocyten aus Haarwurzelzellen, CH). In der Beurteilung durch die IWGDF wird die Evidenz für den Routineeinsatz nicht sehr hoch eingeschätzt, obwohl es eine Zahl von Berichten gibt, die vermuten lassen, dass künstliche Hautprodukte (Bioengineering) die Wundheilung beschleunigen können.

Wachstumsfaktoren wie thrombozytärer Wachstumsfaktor („platelet-derived growth factor“) sind kommerziell nicht mehr zu erhalten, nachdem Regranex® wegen der Gefahr von Neoplasien 2011 vom Markt genommen wurde. In Studien wird eine Vielzahl von anderen Wachstumsfaktoren untersucht. Der Nutzen wurde von der IWGDF als offen eingeschätzt.

Alle weiteren aufgeführten Methoden sind als nicht etablierte Verfahren anzusehen und sollten unter diesem Aspekt entweder nur im Rahmen von Studien oder nur nach sorgfältiger Aufklärung des Patienten angewendet werden.

Mit diesem schrittweisen Vorgehen ist es in der Mehrzahl der Fälle möglich, ein erfolgreiches Wundmanagement zu erzielen. Wer sich noch intensiver mit diesem Thema auseinandersetzen möchte, kann sich die Leitlinie der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenz-basierte-leitlinien.html>) über das diabetische Fußsyndrom und die S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/091-001.html> herunterladen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis

Beim diabetischen Fußsyndrom sollten neben dem Wundmanagement alle anderen Faktoren bevorzugt abgeklärt und behandelt werden, die die Wundheilung behindern können. Das Wundmanagement ergänzt das Behandlungsregime. Hierbei ist das Ziel, ein feuchtes Wundmanagement zu erreichen. Beim Fuß kommen dabei nur wenige Auflagen in Betracht. Bleibt der Erfolg aus, kann über eine aktive Wundtherapie nachgedacht werden.

Dr. med. Wolfgang Hanel

Geboren 1951. 1971–1978 Studium der Physik mit Diplomabschluss an der Universität Stuttgart, 1977–1983 Studium der Medizin in Hohenheim und Heidelberg, 1984 Promotion. 1990 Anerkennung als Internist. 1997 Anerkennung als Diabetologe DDG, seit 2002 Leiter der Fußambulanz für Patienten mit diabetischem Fußsyndrom am Bürgerhospital Stuttgart.



Literatur:

1. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialised foot clinic. QJ Med New Series 1986; 60: 763–71.
2. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care 1998; 21: 855–9.
3. Vassel-Biergans A. Wundauflagen für die Kitteltasche. 3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 2010.
4. Hanel W. Die chronische Wunde. Allgemeinärzte 2011; 33: 48–50.
5. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, et al. Specific guidelines on wound and wound-bed management 2011. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 (Suppl 1): 232–3.
6. Peinemann F, Sauer S. Vakuumtherapie von Wunden: Systematische Übersicht randomisierter kontrollierter Studien. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 381–9.
7. Löhndahl M, Nilsson A, Katzmann P, et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 998–1003.

Journal für
Gynäkologische Endokrinologie
Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

23. Jahrgang 2013, Nummer 1, ISSN 1997-6690, Österreich

Wandel des Familienbildes – die Rolle der Reproduktionsmedizin
C. Brezinka

Das Problem der Mehrlinge nach ART – Entwicklung in Österreich und ein Vergleich mit den Anrainerstaaten
G. Teus

Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen („Social freezing“): Techniken und kritische Bewertung
M. von Wolff

Frakturinzidenzen und deren Komplikationen bei hochbetagten Frauen und Männern
H.-C. Schöber, K. Baßgen, V. Rattey, et al.

Isoflavone und Soja haben keine Wirkung auf die Knochendichte
P. Burckhardt

RUBRIKEN
News-Screen
First to know
Kongressbericht
Für Sie gelesen
Medizintechnik-News, Pharma-News

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
Offizielles Organ der Österreichischen Menopausengesellschaft

www.kup.at/gynaekologie
Indexed in EMBASE/Scopus/Mosby's Index
Member of the DOAJ

Krause & Pachernegg GmbH • VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT • A-3003 Gablitz
P. B. N. 072037636M • Verlagsort: 3003 Gablitz • Preis: EUR 18,-

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

2013: Abo-Aktion
Abo e-JOURNAL
kostenlos!

Anmeldung unter:
www.kup.at/gratis-abo

Krause & Pachernegg
GmbH

Buchbesprechung

■ Schilddrüsen-Ultraschall-Kursbuch

G. Zettinig, W. Buchinger, A. Gessl. Facultas, Wien, 2013, 69 S., ISBN 978-3-7089-0963-9, EUR [A] 19,90

Das im März 2013 erschienene Kursbuch dreier bekannter österreichischer Thyreologen mit internistischem und nuklearmedizinischem Hintergrund ermöglicht einen raschen Überblick über sämtliche relevanten sonographischen Aspekte von Schilddrüsenerkrankungen. Der interessierte Leser – und hier denkt man als erstes an Ärzte in Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Nuklearmedizin und Radiologie – wird das reichlich bebilderte Büchlein nur schwer wieder aus der Hand legen, denn der Lehrinhalt fließt förmlich alleine von einer Seite auf die nächste.

Der Aufbau des Kursbuchs mit 3 Präsentationsfolien pro Seite mit gut lesbaren Schriften und scharfen Bildern, ergänzt durch wichtige Erläuterungen in Form von Randnotizen, stellt einen idealen Leitfaden durch die Kapitel des Kurses dar.

Nach einer allgemeinen Einleitung zum Thema Schilddrüsenerkrankungen und aktuellen diagnostischen Möglichkeiten wird das Thema Ultraschall zuerst von (leicht verdaulicher) physikalischer Seite beleuchtet. Ein ideales Kursbuch zum Thema Ultraschall lebt von detailgetreuen und sorgfältig beschrifteten Sonographiebildern, Schemata, systematischen Darstellungen, Diagrammen und Tabellen – all diese Komponenten reihen sich in kurzweiligem Tempo didaktisch harmonisch aneinander. Man erfährt dabei nicht nur etwas über die

Sonographie – das eigentliche Kernthema des Buches –, sondern auch die begleitenden interistischen und szintigraphischen Aspekte der abgehandelten Erkrankungen, die damit das Dargebrachte umfassend festigen helfen.

Zu jeder wichtigen Erkrankung finden sich mehrere typische Sonographiebeispiele, zumeist auch ergänzt um farbkodierte Gefäß-Doppler-Darstellungen, die für manche differenzialdiagnostischen Aspekte so wichtig geworden sind. Zu erwähnen ist auch, dass neben der Schilddrüse auf die wichtigsten morphologischen Veränderungen von Nebenschilddrüsen und Lymphknoten eingegangen wird, die ja auch gelegentlich Grund der Vorstellung sind.

Alles in allem ein sehr gelungenes und handliches Kursbuch, das einem in wenigen Stunden des Studiums einen sehr guten Überblick zu diesem Thema erlaubt.



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig
GmbH, Graz

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
Internet: 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

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/clinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Produktion:

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

Druck:

Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: 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 leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

■ Pheochromocytoma Crisis Is Not a Surgical Emergency

Scholten A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 581–91.

Abstract

Context: Pheochromocytoma crisis is a feared and potentially lethal complication of pheochromocytoma.

Objective: We sought to determine the best treatment strategy for pheochromocytoma crisis patients and hypothesized that emergency resection is not indicated.

Design: Retrospective cohort study (1993–2011); literature review (1944–2011).

Setting: Tertiary referral center.

Patients: There were 137 pheochromocytoma patients from our center and 97 pheochromocytoma crisis patients who underwent adrenalectomy from the literature.

Intervention: Medical management of pheochromocytoma crisis; adrenalectomy.

Main Outcome Measure(s): Perioperative complications, conversion, and mortality.

Results: In our database, 25 patients (18 %) presented with crisis. After medical stabilization and α -blockade, 15 patients were discharged and readmitted for elective surgery and 10 patients were operated on urgently during the same hospitalization. None underwent emergency surgery. Postoperatively, patients who underwent elective surgery had shorter hospital stays (1.7 vs 5.7 d, $P = 0.001$) and fewer postoperative complications (1 of 15 [7 %] vs 5 of 10 [50 %], $P = 0.045$) and were less often admitted to the intensive care unit (1 of 15 [7 %] vs 5 of 10 [50 %], $P = 0.045$) in comparison with urgently operated patients. There was no mortality. Review of the literature ($n = 97$) showed that crisis patients who underwent elective or urgent surgery vs emergency surgery had less intraoperative (13 of 31 [42 %] vs 20 of 25 [80 %], $P < 0.001$) and postoperative complications (15 of 45 [33 %] vs 15 of 21 [71 %], $P = 0.047$) and a lower mortality (0 of 64 vs 6 of 33 [18 %], $P = 0.002$).

Conclusions: Management of patients presenting with pheochromocytoma crisis should include initial stabilization of the acute crisis followed by sufficient α -blockade before surgery. Emergency resection of pheochromocytoma is associated with high surgical morbidity and mortality.

Phäochromozytome sind seltene Katecholamin-produzierende Tumoren mit einer Inzidenz von ca. 2–8 Patienten pro Million Einwohner pro Jahr. Neben klassischen Symptomen wie paroxysmalen Blutdruckerhöhungen, Kopfschmerzen, Palpitationen und Schwitzen ist die Phäochromozytomkrise eine gefürchtete und potenziell letale Manifestationsform. Neben schweren Blutdruckkrisen kann das Bild eines krisenhaften Verlaufs zu Kreislaufversagen sowie Beeinträchtigung von zahlreichen Organfunktionen führen. Krisenhafte Verläu-

fe treten spontan auf, können aber auch Folge einer Manipulation am Tumor sein. Nicht selten sind sie stressinduziert, unter anderem durch Operationen, auch solche, die primär nicht die Nebennierenregion betreffen, oder werden durch Medikamente, etwa Steroide oder β -Blocker, ausgelöst.

Die chirurgische Resektion ist die Methode der Wahl zur Behandlung des Phäochromozytoms. Es besteht generell Übereinstimmung, dass in Nichtnotfallsituationen eine 1–2-wöchige α -Blockade einer Operation vorangehen sollte, die im Falle der Entwicklung einer Tachykardie und nach etablierter α -Blockierung um eine β -Blockade ergänzt werden kann. Nicht adäquat vorbereitete Patienten zeigen eine erhöhte Morbidität und Mortalität als Folge von intraoperativen Blutdruckkrisen und schweren Hypotonien nach Tumorentfernung.

Im Gegensatz zum planbaren Vorgehen in Nichtnotfallsituationen wird der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention im Falle einer Phäochromozytomkrise kontroversiell diskutiert. Einige Autoren berichten über erfolgreiche akut-chirurgische Interventionen ohne zuvor erfolgte Blockierung, ein Vorgehen, das unter anderem in Fällen von rasch fortschreitendem Organversagen bei Schockentwicklung nach Ruptur oder Nekrose eines Phäochromozytoms notwendig war. Im Gegensatz dazu berichten andere von Fällen einer erfolgreichen, initialen medikamentösen Stabilisierung und erfolgter α -Blockierung vor Durchführung einer chirurgischen Intervention.

In der hier vorgestellten Studie versuchen Scholten et al., diese Frage durch retrospektive Analysen zu beantworten. Einerseits untersuchten sie eine eigene Kohorte von 25 Patienten mit Phäochromozytomkrise, die zwischen 1993 und 2011 an 2 Zentren in San Francisco operiert wurden. Ergänzend wurde die englischsprachige Literatur nach Fallberichten von Patienten mit Phäochromozytomkrise durchsucht und zusammengefasst. Insgesamt überblicken die Autoren damit die größte Fallserie von Patienten, die von diesem Krankheitsbild betroffen sind.

Die Phäochromozytomkrise wurde definiert als schwere Hyper- oder Hypotonie, die in einem Endorganschaden resultierte. Für beide Kohorten wurden 3 Strategien der chirurgischen Intervention definiert: (1) die akute bzw. Notfallopération mit fehlender bzw. nicht ausreichend durchgeführter α -Blockierung, (2) die dringende chirurgische Intervention, die nach Stabilisierung und Blockierung noch im Rahmen desselben stationären Aufenthalts durchgeführt wurde, und (3) die elektive Operation bei Patienten, die nach medikamentöser Blockierung nach Hause entlassen werden konnten und für einen elektiven Operationstermin wieder aufgenommen wurden.

In der eigenen Kohorte (25 Patienten) war in 7 Fällen eine Operation, in einem Fall eine Lithotripsie sowie in 2 Fällen

eine Steroidtherapie der Auslöser der Phäochromozytomkrise, bei den übrigen 15 konnte kein klarer Auslöser identifiziert werden. 23 der 25 Patienten wiesen eine schwere Hypertonie auf, 7 hatten zusätzlich schwere hypotensive Phasen. Eine kardiale Manifestation der Krise lag bei 22 der 25 Patienten vor (13 Myokardinfarkte, 13 Kardiomyopathien oder Schock, wovon 4 eine Behandlung mittels IABP benötigten, 1 Herz-Kreislauf-Stillstand, 3 Arrhythmien), pulmonale Manifestationen wiesen 8 Patienten auf, neurologische Symptome 6 Patienten. Bei 5 Patienten lag eine Multiorganbeteiligung vor.

Von diesen 25 Patienten musste kein einziger notfallmäßig operiert werden. 10 Patienten konnten nach adäquater α -Blockade aus medizinischen oder anderen Gründen (z. B. Versicherungsrestriktionen) nicht präoperativ entlassen werden und wurden somit der dringlich operierten Gruppe zugeordnet. Die übrigen 15 wurden durch die initiale medikamentöse Therapie so weit stabilisiert, dass sie entlassen werden konnten und für einen elektiven Operationstermin wieder aufgenommen wurden. Als α -Blockade wurde bei den Patienten präoperativ Phenoxybenzamin zumindest für 10 Tage mit einem Zielwert von 100–140 mmHg systolisch und 50–90 mmHg diastolisch titriert.

Patienten der elektiven Gruppe, die präoperativ entlassen werden konnten, hatten im Vergleich zu den dringlich operierten Patienten kleinere Tumoren (4,1 vs. 7,2 cm), weniger Multiorganbeteiligung (7 % vs. 40 %) und benötigten keine IABP (0 vs. 40 %), hatten kürzere postoperative Spitals- (1,7 vs. 5,7 Tage) und Intensivaufenthalte (7 % vs. 50 %) sowie weniger postoperative Komplikationen (7 % vs. 50 %). Die elektive Gruppe konnte zu 100 % laparoskopisch operiert werden, im Vergleich dazu lag die Rate in der dringlich operierten Gruppe bei 90 %. Die Mortalitätsrate lag in beiden Gruppen bei 0 %.

Im Rahmen der Literatursuche konnten für den Zeitraum 1944–2011 weitere 97 Fallberichte von Patienten mit Phäochromozytomkrise identifiziert werden. 33 wurden akut operiert, 54 wurden dringlich nach Blockierung im Rahmen des stationären Aufenthalts operiert, in 10 Fällen wurde von einem elektiven Vorgehen berichtet. Bezüglich der klinischen Manifestation gab es keinen Unterschied zwischen der akut operierten Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen (hypertensive Krisen 70 %, Multiorganbeteiligung ~30 %). Allerdings hatten Patienten, die notfallmäßig operiert wurden, größere Tumoren (8,6 vs. 6,0 cm) und präsentierten sich häufiger mit rupturierten oder hämorrhagischen Tumoren (42 % vs. 19 %). Bei den elektiven bzw. dringlich operierten Patienten war die Diagnose eines Phäochromozytoms bereits vor der Operation zu 100 % etabliert, im Gegensatz dazu nur bei 73 % der Patienten der akut operierten Gruppe. Alle Patienten, die akut bzw. dringlich operiert wurden, wurden offen operiert, während die Rate von laparoskopisch durchgeführten OPs bei den elektiven Fällen bei 80 % lag. Sowohl die intra- (80 % vs. 42 %) als auch die postoperative (71 % vs. 33 %) Komplikationsrate

war bei den notfallmäßig operierten Patienten im Vergleich zum elektiven bzw. dringlichen Vorgehen erhöht. Sechs der 33 notfallmäßig operierten Patienten verstarben, während in den anderen beiden Gruppen keine Sterblichkeit zu verzeichnen war.

Die Analyse der vorliegenden Fallserien zeigt, dass eine krisenhafte Manifestation eines Phäochromozytoms weiterhin eine Herausforderung für das interdisziplinäre Behandlungsteam darstellt. Aufgrund der geringeren Komplikationsraten in den elektiven und dringlich operierten Gruppen in den beiden vorliegenden Kohorten wird von den Autoren der Schluss gezogen, dass die akute bzw. Notfalloperation nicht als primäre Therapie angesehen und eine initiale medikamentöse Vorbehandlung angestrebt werden sollte. Die Autoren sehen sich mit diesem Procedere auch durch die fehlende Notwendigkeit einer Notfalloperation in ihrem eigenen Kollektiv bestätigt. Trotz der relativ großen Fallzahl (122 Fälle) limitiert die retrospektive Analyse die Aussagekraft, die fehlende Randomisierung schließt eine Verzerrung der Patientenzuordnung in Bezug auf einen unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung nicht aus. In dem Literaturreview war bei beinahe jedem vierten, notfallmäßig operierten Patienten vor der Operation die Diagnose des Phäochromozytoms nicht etabliert. Ob etwa im Rahmen der abdominalen Exploration unklarer Einblutungen oder eines hämorrhagischen Aszites ein anderes abwartendes Vorgehen in manchen Fällen überhaupt möglich gewesen wäre, muss unbeantwortet bleiben und wird auch von den Autoren so angemerkt.

Relevanz für die Praxis

Eine Notfalloperation im Rahmen einer Phäochromozytomkrise ist im Vergleich zu einem abwartenden chirurgischen Vorgehen mit pharmakologischer Vorbehandlung mit einer erhöhten Komplikationsrate bzw. Mortalität assoziiert. Bei Fehlen bzw. fehlender Aussicht auf randomisiert-kontrollierte Studien kann daher abgeleitet werden, dass, wenn immer möglich, auch im Rahmen einer Phäochromozytomkrise eine initiale Stabilisierung und Katecholaminblockade durchgeführt werden sollte. Es wird aber in seltenen klinischen Situationen auch weiterhin den Fall geben, dass etwa bei adrener Ruptur oder bei unkontrollierter Blutung ein sofortiger operativer Eingriff notwendig sein kann.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Karl Horvath
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: karl.horvath@medunigraz.at

Copeptin (CT-pro AVP), ein neuer Biomarker

N. Hacker, B. Obermayer-Pietsch

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

■ Hintergrund

Das Hormon Copeptin (CT-pro AVP) wurde erstmalig 1972 von Holwerda et al. beschrieben [1]. Es ist ein glykosyliertes Peptid aus 39 Aminosäuren mit einem leukinreichen Kernsegment. Argininvasopressin (AVP, Vasopressin), auch bekannt als antidiuretisches Hormon (ADH), und Copeptin sind chemisch-strukturelle Verwandte und entstammen demselben Prohormon Provasopressin (pro-AVP) [2].

Pro-AVP wird über 2 unterschiedliche Wege gebildet: Einerseits wird pro-AVP in den magnozellulären Neuronen der Hypothalamuskern gebildet. Während des axonalen Transports durch das Infundibulum zum Hypophysenhinterlappen werden aus dem Prohormon AVP, Copeptin und Neurophysin II abgespaltet. Höchstwahrscheinlich spielen hier Copeptin und Neurophysin bei der richtigen räumlichen Faltung des AVP eine Rolle [3]. Die 3 Peptide werden dann von der Neurohypophyse durch hämodynamische und osmotische Stimulationen freigesetzt.

In einer zweiten Möglichkeit der Freisetzung wird das Provasopressin (Abb. 1) in den parvozellulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert. Dieses AVP wirkt auf die endokrinen Zellen der Adenohypophyse und führt bei Stress zur Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) und Kortisol [4–7].

■ Physiologische Wirkung

Die physiologische Wirkung von Copeptin ist nicht vollständig bekannt, wahrscheinlich ist es am Transport von reifem AVP zur Neurohypophyse beteiligt [8].

Sicher ist, dass Copeptin bei schweren Erkrankungen oder Zuständen wie Schock, Sepsis, Schlaganfall oder kardiovaskulären Erkrankungen, z. B. im Rahmen eines Myokardinfarktes, stark ansteigt.

Copeptin reguliert peripher durch die Wasserrückresorption in der Niere die Osmolalität des Blutes und setzt als Bestandteil des hormonalen Stressmechanismus über ACTH sekundär Kortisol frei [9].

■ Diagnostische Funktion

Bisherige Studien zeigen, dass Copeptin als Surrogatmarker die Vasopressinmessung bei der Abklärung eines Diabetes insipidus ersetzen kann.

Beim Durstversuch, der zur Abklärung bei Verdacht auf Diabetes insipidus durchgeführt werden kann, kommt es morgens



Abbildung 1: Schematische Struktur von Provasopressin bestehend aus dem Signalpeptid (SP), Vasopressin (AVP), dem Trägerhormon Neurophysin (NPII) und dem Glykoprotein Copeptin.

zu einer deutlichen Erhöhung bzw. Erniedrigung der Copeptinkonzentration. Eine Erhöhung lässt auf einen renalen Diabetes insipidus schließen, eine Erniedrigung auf einen zentralen Diabetes insipidus [9].

In einer Schweizer Studie („Advantageous Predictors of Acute Coronary syndrome Evaluation“ [APACE]) wurde Copeptin als früher Marker bei der Diagnose eines Myokardinfarktes evaluiert. Copeptin steigt bei endogenem Stress sehr schnell an und reagiert dadurch bereits bei den ersten Symptomen eines Myokardinfarktes, im Gegensatz z. B. zu Troponin T [11].

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass eine zunehmende Konzentration von Copeptin bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall mit der Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Verlaufs korrelierte. Mit der Messung von Copeptin ließ sich die Prognose besser erfassen und so die Behandlung optimieren [10].

■ Diagnostik im Labor

Die diagnostische Messung von Vasopressin ist in der klinischen Routine „bedingt durch die kurze Halbwertszeit“ oft eingeschränkt.

Da ca. 90 % des zirkulierenden Vasopressins an Thrombozyten gebunden sind, kann es bei unvollständiger Entfernung der Thrombozyten aus Plasmaproben oder bei zu langer Lagerung zu falsch-hohen Vasopressinwerten kommen.

Proben müssen daher rasch nach der Abnahme eingefroren und dürfen nur einmalig zur unmittelbaren Analyse aufgetaut werden. Durch die geringe Molekülgröße (9 Aminosäuren) kann Vasopressin nur mittels weniger sensitiver Radioimmunoassays gemessen werden. Aufgrund aufwendiger Inkubationsschritte ist das Ergebnis meist erst nach 3 Tagen verfügbar und damit für eine akute Diagnose kaum geeignet.

Der neue Biomarker Copeptin bringt eine wesentliche analytische Verbesserung im klinischen Alltag, da die Ergebnisse bereits nach 3 Stunden verfügbar sind und die Diagnosestellung dadurch erleichtert wird [12].

- Copeptin ist bei Raumtemperatur stabil.
- Copeptin kann sowohl im Serum als auch im Plasma analysiert werden (ermöglicht parallele Messung der Osmolalität).

- Mittels handelsüblicher Sandwich-Immunoassays sind die Ergebnisse bereits nach 3 Stunden verfügbar.
- Die Proben können mehrmals aufgetaut werden.
- Ein geringes Probenvolumen ist ausreichend (50 µl).
- Der Assay hat eine hohe analytische Sensitivität.
- Keine Verfälschung der Ergebnisse durch Bindung des Analyten an Thrombozyten.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Die Messung von Copeptin anstelle von Vasopressin könnte eine wesentliche Erleichterung im Analysenmanagement und in der Diagnostik des Diabetes insipidus darstellen. Aber auch bei nichtendokrinen Erkrankungen wie kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen könnte die Bestimmung von Copeptin eine rasche Behandlung der Betroffenen ermöglichen.

■ Danksagung

Diese Arbeit wurde unterstützt durch BioPersMed (COMET K-Projekt 825329) gefördert vom BM für Transport, Innovation und Technologie (BMVIT), dem BM für Wirtschaft, Familie und Jugend (BMWFJ) und von der Steirischen Wirtschaftsförderung (SFG).

Literatur:

1. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. Eur J Biochem 1972; 28: 334.
2. Land H, Schutz G, Schmale H, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. Nature 1982; 295: 299–303.
3. Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. J Mol Neurosci 2002; 18: 223–8.
4. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiaded several times by vasopressin. Nature 1982; 299: 355–7.
5. Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotrophin-releasing-factor, catecholamines and vasopressin. Nature 1983; 305: 325–7.
6. Rivier C, Vale W. Interaction of corticotrophin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. Endocrinology 1983; 113: 939–42.
7. Milsom SR, Conaglen JV, Donald RA, et al. Augmentation of the response to CRF in man: relative contributions of endogenous angiotensin and vasopressin. Clin Endocrinol (Oxf) 1985; 22: 623–9.
8. Repaske DR, Medlej R, Gultekin EK, et al. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1 Val in the signal peptide of the arginine vasopressin /neurophysin II/copeptin precursor. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 51–6.
9. Szinnia G, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3973–8.
10. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: A novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. Ann Neurol 2009; 66: 799–808.
11. Reichlin T, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. ACC 2009, Orlando, FL, USA; #411–412.
12. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable Peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006; 52: 112–9.

Korrespondenzadresse:

Nicole Hacker, Dipl. Biomedizinische Analytikerin
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: nicole.hacker@medunigraz.at

Aktuelles: Verlangsamung der Magenentleerung: Schlüssel zur prandialen Glukoseregulation

Das übergeordnete Ziel einer adäquaten Diabetes-Therapie ist die Normalisierung der Blutzuckerwerte. In der Praxis wird dafür ein HbA_{1c} -Wert individuell nach Alter, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren des Patienten vereinbart. In internationalen Leitlinien wird empfohlen, HbA_{1c} -Werte von $< 7\%$ oder $< 6,5\%$ anzustreben, da in diesen Bereichen das Risiko für diabetesbezogene Komplikationen verringert ist. Dabei wird allerdings nicht berücksichtigt, dass der HbA_{1c} -Gesamtwert die Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte in sehr unterschiedlichem Maße widerspiegeln kann. Der Anteil der mahlzeitbezogenen postprandialen Glukosewerte wird umso größer, sobald sich die HbA_{1c} -Werte dem normnahen Bereich annähern. Je niedriger das HbA_{1c} -Ziel, desto effektiver ist die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Pharmakon, das die postprandiale Glukose senkt. Der neue GLP-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA) Lixisenatid (Handelsname: Lyxumia®) mit ausgeprägter Wirkung auf die mahlzeitenbezogenen Blutzuckerspitzen ist auch durch sehr gute Verträglichkeit mit sehr geringem Hypoglykämierisiko und günstiger Gewichtskontrolle gekennzeichnet. Die 1× tägliche Verabreichung innerhalb einer Stunde vor der Hauptmahlzeit ist einfach durchführbar und erfordert keine zusätzliche Blutzuckerkontrolle und keine Dosistitration. Lixisenatid hat das Potenzial, das physiologische Insulinprofil bei Menschen mit Typ-2-Diabetes wiederherzustellen. So zeigte sich nach einer intravenösen Glukosebelastung eine verstärkte Insulinsekretion in der ersten und zweiten Phase der prandialen Insulinsekretion. Auch nach einer standardisierten Mahlzeit wurden entsprechende Steigerungen in der Insulinausschüttung beobachtet: Um das 6,6-Fache in der ersten und um das 3-Fache in der zweiten Phase. Dass gleichzeitig die Glukagonproduktion unterdrückt und damit die hepatische Glukoneogenese gestoppt wurde, unterstützt die prandiale Blutzuckerkontrolle.

Lixisenatid verzögert die Entleerung des Magens, sodass die mit der Nahrung aufgenommene Glukose langsamer in den Blutkreislauf gelangt. Gleichzeitig verringert sich der Appetit, wodurch eine Abnahme des Körpergewichts gefördert wird. In den klinischen Studien war ein mittlerer Gewichtsverlust von 2 kg in 24 Wochen zu beobachten. Die mit der verzögerten Magenentleerung und verminderten Kalorienaufnahme verbundenen Effekte beruhen vermutlich auf verschiedenen Mechanismen:

- Interaktion von GLP-1 mit sensorischen Neuronen im Magen-Darm-Trakt führt zum Völlegefühl.
- Übertragung von Sättigungssignalen an das Gehirn bewirkt ein früheres Sättigungsgefühl und kann die Nahrungsaufnahme mindern.

Trotzdem ist das Risiko für eine Hypoglykämie gering, da GLP-1-RAs die Freisetzung von Insulin nur dann stimulieren, wenn die Blutzuckerwerte erhöht sind. Innerhalb der Klasse der GLP-1-RAs können grundsätzlich 2 Wirkstofftypen hin-

sichtlich ihrer Wirkung auf die Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte unterschieden werden:

- Kurz wirkende GLP-1-Rezeptoragonisten (wie Exenatid und Lixisenatid) bewirken eine Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels und der Insulinkonzentration vorwiegend über die Verzögerung der Magenentleerung.
- Lang wirkende GLP-1-Rezeptoragonisten (wie Exenatid mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Liraglutid) senken den Blutzuckerspiegel in erster Linie über die Stimulierung der Insulinausschüttung und die Senkung des Glukagonspiegels.

So weist Lixisenatid als prandialer GLP-1-RA eine starke postprandiale Blutzuckersenkung auf, während kontinuierliche GLP-1-RAs eher die Nüchternblutzuckerwerte senken. Das Ausmaß der verzögerten Magenentleerung und damit assoziierten ausgeprägten Senkung der postprandialen Glukose zeigt eine randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der 41 Patienten mit Typ-2-Diabetes zusätzlich zu ihrer bisherigen blutzuckersenkenden Therapie entweder Lixisenatid (20 µg, 1× täglich morgens) oder Placebo erhielten. Die Bestimmung der postprandialen Blutglukose und der Magenentleerung erfolgte vor Studienbeginn und nach 28 Tagen mit dem Ergebnis: Die Behandlung mit Lixisenatid zeigte eine signifikante Reduktion der postprandialen Blutglukose gegenüber Placebo (nach standardisiertem Frühstück $p < 0,0001$, nach dem Mittagessen $p = 0,0004$ und nach dem Abendessen $p = 0,0082$). Die morgendliche Gabe von 20 µg Lixisenatid hatte eine blutzuckersenkende Wirkung über den gesamten Tag. Die Halbwertszeit der Magenentleerung bezogen auf die Ausgangswerte ($t_{1/2}$) waren: $-24,1 \pm 133,1$ Min. für Placebo ($n = 17$) und $211,5 \pm 278,5$ Min. für Lixisenatid ($n = 17$). Die Daten zeigen deutlich, dass die Wirkung über den ganzen Tag anhält.

Die Frage, ob die Unterschiede zwischen einem prandialen GLP-1-RA wie Lixisenatid und einem „nichtprandialen“ GLP-1-RA wie Liraglutid klinisch relevant sind, wurde in einer 4-wöchigen pharmakodynamischen Studie untersucht. Die randomisierte offene Parallelgruppenstudie untersuchte die Wirkung von 1× täglich 20 µg Lixisenatid (im 2-Stufen-Titrationsschema) im Vergleich zu 1× täglich 1,8 mg Liraglutid (im 3-Stufen-Titrationsschema) auf den postprandialen Blutzucker von 148 Menschen mit Typ-2-Diabetes und einem mittleren HbA_{1c} von 7,3 %. Die GLP-1-RAs wurden jeweils 30 Min. vor dem Frühstück verabreicht, die Metformin-Dosis (im Mittel $\geq 1,5$ g/Tag) beibehalten. Primärer Endpunkt: Änderung des postprandialen Blutzuckers (AUC 0:30–4:30 h) nach standardisierter Testmahlzeit (451 kcal) zu Studienbeginn (Tag 1) und -ende (Tag 28). Die Daten zeigen eine Verringerung des Plasmaglukosespiegels (AUC 0:30–4:30 h) nach einer Testmahlzeit gegenüber dem Ausgangswert: Dieser betrug $-227,25 \text{ h*mg/dl}$ ($-12,61 \text{ h*mmol/l}$) in der Lixisenatid-Gruppe und $-72,83 \text{ h*mg/dl}$ ($-4,04 \text{ h*mmol/l}$) in der

Liraglutid-Gruppe. Der postprandiale Effekt von Lixisenatid stand in Zusammenhang mit signifikant größeren Senkungen im Insulinspiegel, beim C-Peptid und beim Glukagon verglichen mit Liraglutid.

■ Fazit

- Die Magenentleerungsrate wurde durch Behandlung mit Lixisenatid vs. Placebo signifikant verringert und das Ausmaß der Verringerung korrelierte mit dem Ausmaß der Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels.
- 20 µg Lixisenatid, 1× täglich morgens verabreicht, zeigt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes über den ganzen Tag hinweg einen signifikanten postprandialen Effekt.
- Lixisenatid zeigte innerhalb von 4 Behandlungswochen eine stärkere postprandiale Blutzuckersenkung als Liraglutid.

Literatur beim Verfasser.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Sanofi-Aventis GmbH, Österreich

Dr. Roman Mihaljevic

A-1220 Wien

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail: roman.mihaljevic@sanofi.com

030910-08 13

Unentgeltliche Einschaltung

[Fachkurzinformation zum Beitrag auf Seite 43/44 und zum Inserat auf Seite 25](#)

Lyxumia® 10 Mikrogramm Injektionslösung, Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung

Startset: Lyxumia® 10 Mikrogramm Injektionslösung, Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Dosis (0,2ml) enthält 10/20 Mikrogramm (µg) Lixisenatid (50/100 µg pro ml). *Liste der sonstigen Bestandteile:* Glycerol 85 %, Natriumacetat-Trihydrat, Methionin, 54 µg Metacresol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid-Lösung (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. ○ **Anwendungsgebiete:** Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der FI). ○ **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. ○ **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe; 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich. ○ **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. ○ **Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. • *Stand der Information:* Februar 2013.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelles: Geführte (Selbst-) Titration der Insulindosis bei Typ-2-Diabetes: „Treat to target“ zwischen 2 Arztbesuchen

C. Tatschl

Für engagierte Patienten mit Typ-2-Diabetes, die aktiv an der Erarbeitung ihrer individuell notwendigen Insulindosis mitwirken möchten, hat Novo Nordisk Österreich gemeinsam mit Diabetologen und Diabetesberatern einfache Hilfsmittel zur Dosistitration nach dem „Treat-to-Target“-Prinzip entwickelt.

Riddle et al. veröffentlichten 2003 die Ergebnisse der „Treat-to-Target“-Studie, in der bei Typ-2-Diabetikern die Insulindosis einem vorgegebenen Algorithmus folgend systematisch titriert wurde, um ein definiertes Blutzuckerziel zu erreichen [1]. War damals die Anwendung eines einheitlichen Algorithmus zur Dosisanpassung noch ein sehr innovativer Zugang, ist das „Treat-to-Target“-Konzept heute Standard in klinischen Studien zur Evaluierung von Insulinstrategien bzw. neuen Insulinen [2]. Die Verwendung von zielgerichteten Behandlungsalgorithmen wird auch von der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft als zentraler Parameter für den erfolgreichen Einsatz von Insulin angesehen [3]. Die Erfahrungen aus den „Treat-to-Target“-Studien liefern auch die Grundlage für die Anpassung der Insulindosis durch den Patienten selbst (Selbsttitration) [2], die sowohl in der „Global Guideline for Type 2 Diabetes“ der International Diabetes Federation (IDF) [4] als auch im gemeinsamen Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) [5] als Möglichkeit zur Optimierung der Insulinbehandlung bei Typ-2-Diabetes verankert ist.

■ Geführte Titration oder Selbsttitration?

Um das gesamte Potenzial des „Treat-to-Target“-Zugangs nutzen zu können, ist es notwendig, die Dosisanpassung regelmäßig und in kürzeren Abständen durchzuführen – eine Voraussetzung, die in der klinischen Praxis oft schwierig zu erfüllen ist [2]. Während bei seltenerem Patientenkontakt und hohen Blutzuckerspiegeln größere Veränderungen der Insulindosis notwendig sind, können Personen mit Typ-2-Diabetes, die das Prinzip der Dosisanpassung verstanden haben und aktiv mitarbeiten möchten, die Titrationsschritte wesentlich häufiger durchführen. So sind kleinere Titrationsschritte ausreichend [6] und die Zeit zwischen den Arztbesuchen wird effektiv genutzt. Effektivität, Umsetzbarkeit und Sicherheit der Selbsttitration wurden in klinischen Studien sowohl für Basal- als auch für Mischinsulinanaloga belegt [6, 7]. Bei genauer Betrachtung der Methodik dieser Studien zeigt sich jedoch, dass es sich in den meisten Fällen nicht um eine echte Selbsttitration handelt: Zwar wurden die Patienten auf den Titrationalgorithmus geschult, die Dosisanpassung erfolgte jedoch nur bis zu einem gewissen Grad selbstständig. Die Patienten standen regelmäßig mit den Betreuungsteams in Verbindung (Telefon, persönlicher Kontakt). Nur in der

Wie war der jeweils niedrigste Blutzucker-Wert in den letzten 3 Tagen?				
Vor dem Frühstück ☀️ Blutzucker-Ziel: von 110 mg/dl bis 130 mg/dl				
Niedrigster Blutzucker-Wert:	unter 70 mg/dl	unter Ziel	im Ziel	über Ziel
Anpassung der NovoMix®-Abenddosis:	-4 E	-2 E	bleibt gleich	+2 E
Vor dem Abendessen 🌙 Blutzucker-Ziel: von 110 mg/dl bis 130 mg/dl				
Niedrigster Blutzucker-Wert:	unter 70 mg/dl	unter Ziel	im Ziel	über Ziel
Anpassung der NovoMix®-Morgendosis:	-4 E	-2 E	bleibt gleich	+2 E
Dosisanpassung jeden: Sonntag				

changing diabetes | Novo Nordisk Pharma GmbH | Operring 3 · 1010 Wien · kostenfreie Tel.Nr.: 0800 008 009 · E-Mail: kundenservice@novonordisk.com | novo nordisk

Abbildung 1: Beispiel einer Titrationshilfe für die 2x tägliche Applikation von NovoMix® (weniger strenges Blutzuckerziel: 110–130 mg/dl; Titration 1x pro Woche am Sonntag).

INSIGHT-Studie [8] und bei einem Teil der Patienten in der GOAL-A1C-Studie [9] titrierten die Patienten nach der Einschulung für bis zu 6 Wochen wirklich selbstständig. Daher müsste man hier wahrscheinlich korrekter von „geführter Titration“ als von „Selbsttitration“ sprechen.

■ Individuelles Ziel, sanfter Algorithmus

Des Weiteren kann nur der Arzt entscheiden, ob bei nur mehr geringem glykämischem Benefit trotz Titration die Dosis weiter gesteigert oder aber das Therapieregime überdacht werden sollte (z. B. durch Zugabe einer prandialen Komponente bei Basalinsulintherapie). Daher sind die von Novo Nordisk Österreich gemeinsam mit Diabetologen und Diabetesberatern entwickelten neuen Titrationshilfen (Abb. 1) für die Phase zwischen den Kontakten mit den Betreuern gedacht, wenn diese Kontakte in nicht zu langen Abständen möglich sind. Der Algorithmus dieser Titrationshilfen ist sehr einfach gehalten und orientiert sich an den Vorgaben von IDF und ADA/EASD (Dosisanpassung um bis zu 2 E bis zu 2x pro Woche). Die Vorgehensweise ist bei allen Titrationshilfen gleich: Die jeweilige Insulindosis wird anhand des dazugehörigen präprandialen Referenzblutzuckers (z. B. Nüchternblutzucker für die Abenddosis) angepasst (Abb. 1):

- Blutzucker über Ziel: +2 E
- Blutzucker im Ziel: Dosis bleibt gleich
- Blutzucker unter Ziel: -2 E
- Blutzucker < 70 mg/dl: -4 E

■ Augenmerk auf Hypoglykämievermeidung

Blutzuckerzielwert und Titrationfrequenz werden vom behandelnden Arzt für jeden Patienten individuell festgelegt. Die Titration erfolgt anhand des niedrigsten Referenzblutzuckerwertes der vorangegangenen 3 Tage. Somit muss der Patient keine Durchschnittswerte berechnen, außerdem soll so auch dem Auftreten von Hypoglykämien entgegengewirkt

werden: Titriert wird nur, wenn auch der niedrigste Wert über dem individuell festgelegten Ziel liegt. Zudem wird bei Auftreten von Blutzuckerwerten < 70 mg/dl nicht um 2 E, sondern um 4 E reduziert und von dieser reduzierten Dosis weg erneut titriert; 70 mg/dl entspricht dem „alert value“ der ADA für Hypoglykämie [10]. Das Festlegen moderaterer Blutzuckerziele (z. B. 110–130 mg/dl) am Anfang des Titrationsprozesses kann zur Verringerung des Hypoglykämierisikos beitragen [6].

■ Mit Experten entwickelt

Die Titrationshilfen wurden unter medizinisch-wissenschaftlicher Beratung von Prof. Thomas Wascher, Prim. Heidemarie Abrahamian, Doz. Harald Stingl und Doz. Raimund Weitgasser entwickelt. Sie sind so angelegt, dass sie weitgehend selbsterklärend sind und die Rückseite auch zur Schulung genutzt werden kann. Die Titrationshilfen wurden von > 30 Ärzten und Diabetesberatern bei geeigneten Patienten getestet. Die Erfahrungswerte bezüglich grafischer Darstellung und textlicher Verständlichkeit wurden eingearbeitet. Diesen ersten Erfahrungen nach werden die Titrationshilfen von den Patienten gut verstanden und gerne angenommen. Es scheint auch so zu sein, dass sich die Patienten möglicherweise durch das Titrieren intensiver mit ihren gemessenen Blutzuckerwerten auseinandersetzen, da sie diese für die Dosisanpassung regelmäßig mit den vom Arzt vorgegebenen Zielwerten in Bezug setzen müssen. Es kann auch zielführend sein, den Patienten zunächst nur eine Dosis (zuerst die Abenddosis, um den Nüchternblutzucker zu optimieren) titrieren zu lassen, bis er das Prinzip verinnerlicht hat. Derzeit entwickeln wir ein Protokoll für eine klinische Studie, um die notwendige Schulungsdauer, Art und Häufigkeit von Fehlern sowie die Effektivität bezüglich der Blutzuckeroptimierung zu evaluieren. Aktuell gibt es Titrationshilfen für Insulatard® (1× tgl.) sowie für NovoMix® (1×, 2× und 3× tgl.).

Literatur:

1. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
2. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2013 [Epub ahead of print].
3. Clodi M, Abrahamian HE, Drexel H, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2]. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (Suppl. 2): 10–6.
4. International Diabetes Federation. 2010; www.idf.org/webdata/docs/IDFGT2D.pdf
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia 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). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
6. Strange P. Treat-to-target insulin titration algorithms when initiating long or intermediate acting insulin in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 540–8.
7. Khunti K, Caputo S, Damci T, et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1129–36.
8. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006; 23: 736–42.
9. Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1–8.
10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95.

min and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006; 23: 736–42.

9. Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on

glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1–8.

10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95.

Korrespondenzadresse:

Novo Nordisk Pharma GmbH

Dr. med. Christian Tatschl

A-1010 Wien, Opernring 3

Tel.: +43/1/4051501-58

E-Mail: citc@novonordisk.com

■ Kommentar

Thomas C. Wascher, Wien

„Treat to target“ als Prinzip

Betrachtet man Studien zur Insulintherapie des Typ-2-Diabetes, die in den 1980er- und 1990er-Jahren durchgeführt wurden, im Vergleich zu vielen aktuellen Studien, so fällt auf, dass heute wesentlich stärkere Reduktionen des HbA_{1c} beobachtet werden. Dies, obwohl das Ausgangs-HbA_{1c} zu Beginn der Studien heute meist wesentlich niedriger liegt. Wenn auch moderne Insulinanaloga gegenüber herkömmlichem Humaninsulin durchaus pharmakologische Vorteile bieten, ist dies nicht der Grund für diese Beobachtung. Der Grund liegt vielmehr in den substanziellen Unterschieden im Bezug auf die Dosisfindung und -anpassung der jeweiligen Insulintherapie. In den „historischen“ Studien wurden die Startdosis und auch die Steigerung der Insulindosis vom behandelnden Arzt quasi freihändig auf Basis der eigenen klinischen Erfahrung festgelegt, Dosissteigerungen fanden meist in größeren Intervallen statt. Die neueren Studien andererseits waren durchwegs nach dem „Treat-to-target“-Prinzip aufgesetzt. Ganz klar zeigt sich dabei, dass das prospektive Erarbeiten einer individuell passenden Insulindosis nach einem festgelegten Algorithmus eine effizientere Therapiestrategie darstellt. Die Übersetzung dieser wissenschaftlichen Evidenz in Hilfsmittel für den täglichen klinischen Alltag stellt daher einen wichtigen Schritt zur Verbesserung der Betreuungsqualität insulinbehandelter Patienten mit Typ-2-Diabetes dar.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung

Hanusch-Krankenhaus

A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30

E-Mail: thomas.wascher@medunigraz.at

thomas.wascher@wgkk.at

Fachkurzinformation siehe Seite 6

Forxiga™ (Dapagliflozin): Die neue Behandlungs- option für Typ-2-Diabetes seit 1. August 2013 in der Gelben Box¹

Forxiga™ begründet die neue Klasse der SGLT-2-Inhibitoren:

- Forxiga™ setzt in der Niere am Natrium-/Glukose-Kotransporter 2 (SGLT-2) an.
- SGLT-2 kommt beinahe ausschließlich in der Niere vor.
- SGLT-2 ist verantwortlich für die Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn.
- Forxiga™ nutzt diesen Mechanismus durch hochselektive Hemmung von SGLT-2.
- Die Hemmung von SGLT-2 verhindert die Wiederaufnahme überschüssiger Glukose.
- Die überschüssige Glukose wird über den Harn ausgeschieden (bis zu 70 g/Tag).
- Diese „gewollte Glukosurie“ ermöglicht die effektive und dauerhafte Senkung des Blutzuckerspiegels ohne erhöhte Neigung zu Hypoglykämien.
- Neben dauerhafter HbA_{1c}-Senkung werden zusätzlich Körperfett* und Blutdruck* reduziert².

* Forxiga™ ist nicht indiziert für die Behandlung von Übergewicht und Hypertonie. Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung sind Zusatzeffekte und waren sekundäre Endpunkte in klinischen Studien².

¹ Auszug aus dem Erstattungskodex der Österreichischen Sozialversicherungen mit Wirkung vom 1. August 2013 (L6 Forxiga 10 mg Filmtabl. 14 St. 28 St. A10BX09 01. 08. 2013).

² Forxiga™ Fachinformation (Stand: April 2013).



Fachkurzinformation siehe Seite 31

Forxiga™ (Dapagliflozin) bietet Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes eine neue Behandlungsoption in Form einer Tablette zur 1× täglichen Einnahme, unabhängig von Tages- und Mahlzeit².

So wird Forxiga™ seit 1. August erstattet¹

- HbA_{1c} > 7
- Nur als Second-line-Therapie
- Als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikationen, wenn mit Therapiealternativen aus dem Grünen Bereich (ATC-Code A10BB, A10BF, A10BX) nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann, oder
- als Kombinationstherapie mit Metformin oder
- als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffstoffen oder
- als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin

Weitere Informationen:



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Silke Holzer
A-1200 Wien
Handelskai 92
Tel.: +43/1/60143-242
E-Mail: silke.holzer@bms.com

AstraZeneca

AstraZeneca Österreich GmbH
Mag. Andrea Spanlang
A-1037 Wien
Schwarzenbergplatz 7
Tel.: +43/1/71131-438
E-Mail: andrea.spanlang@astrazeneca.com

Komboglyze® (Saxagliptin/Metformin) seit 1. April 2013 in der Gelben Box

Die Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) bietet Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes eine neue Behandlungsoption in Form einer einzigen Tablette, die 2× täglich (morgens und abends zu einer Mahlzeit) verabreicht wird.

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden [1].

Komboglyze ist in den Stärken 2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin sowie 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin verfügbar. Es ist keine Dosisanpassung in Bezug auf Alter, Ethnie, Geschlecht, BMI oder Diabetesdauer nötig. Komboglyze wird auch in Kombination mit Insulin erstattet.



Komboglyze für Patienten, die von der Einfachheit einer Kombinationstablette profitieren [2].

Quellen:

1. Komboglyze Fachinformation (Stand: Februar 2013).
2. Komboglyze® enthält Metformin und ist daher bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Serum-Kreatininkonzentration regelmäßig bestimmt werden.

Weitere Informationen:

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Silke Holzer
A-1200 Wien, Handelskai 92
E-Mail: silke.holzer@bms.com

AstraZeneca Österreich GmbH
Mag. Andrea Spanlang
A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7
E-Mail: andrea.spanlang@astrazeneca.com

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zum obenstehenden Beitrag und zur 4. Umschlagseite

Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, **ATC-Code:** A10BD10. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Povidon K30, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H_2O (E172), Schellack, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). Zusätzlich für 2,5 mg + 850 mg: Eisen (III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. **Gegenanzeigen:** Komboglyze® ist kontraindiziert bei Patienten mit: $\circ$ Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff (e) oder einen der sonstigen Bestandteile oder einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP4)-Inhibitor einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem; $\circ$ diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma; $\circ$ mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); $\circ$ akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie: Dehydratation, schwere Infektion, Schock; $\circ$ einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie: Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich stattgefundener Myokardinfarkt, Schock; $\circ$ Leberfunktionsstörung; $\circ$ akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus; $\circ$ Stillzeit. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich, **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/apotheekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** Februar 2013

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das **Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel** veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Jungwirth A, Esterbauer B. Diagnose und Therapie der erektilen Dysfunktion. J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (4): 21–5.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer Nachdruckgenehmigung an; diese kann kostenpflichtig sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweispfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahnen zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0)2231/61258-0
Fax +43 (0)2231/61258-10

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

KOMBOGLYZE®: Neue Kombinationstherapie
mit fixer Dosis Saxagliptin plus Metformin

Gemeinsam stark gegen steigendes HbA_{1c}



Gelbe Box (RE1)
neu mit 1. April

komboglyze®
(Saxagliptin / Metformin)

- » KOMBOGLYZE® – wenn Patienten mit der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert sind¹⁻³
- » KOMBOGLYZE® – die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie in einer Tablette³
- » Geeignet für Patienten, die von der Einfachheit einer Kombinationstherapie zur Verbesserung der Compliance profitieren⁴

Referenzen:

1. DeFronzo RA, *et al.* Diabetes 2009;58:A147, Abstract 547
2. DeFronzo RA, *et al.* Diabetes Care 2009;32:1649–55
3. Komboglyze® Filmtabletten, Fachinformation
4. Benford M, *et al.* Advances in Therapy 2012 DOI: 10.1007/s12325-011-0096-z



Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca