

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Therapeutische Überlegungen bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie
M. Bühlen

Neue deutsche Leitlinie zum Gestationsdiabetes: Konsequenzen für die Praxis
H. Kleinwechter

Die sitzende Lebensweise:
Ein metabolisch riskantes Verhalten? Wartet der Diabetes im Stuhl?
W. Schlicht, J. Bucksch

Medikamenteninduzierte Störungen des Glukosestoffwechsels
S. Kaser, C. Ress

Krafttraining bei älteren „frail“ Personen
A. Kapan, S. Haider, E. Luger, C. Lackinger, T. E. Dorner

News-Screen
J. Plank

Ein Hormon stellt sich vor: Obestatin
C. Ebenbichler

Zusammenfassung der ESCP Guidelines:
Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia
B. Föger



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

P.b.b. 082037833 M, Verlagssort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Typ-2-Diabetes

Das bewährte
Mischinsulin
als Fertigpen.

IN DER
GRÜNEN
BOX



Der leichte Einstieg in die
Insulintherapie mit dem Fertigpen!

- Duale Kontrolle des Blutzuckers (NBZ und ppBZ)¹
- Bessere HbA_{1c}-Senkung als Basalinsulin^{1,2}
- Leichte Handhabung für Ihre Patienten³

Humalog ^{mix}25™
KwikPen™

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

Inhalt

Editorial	5
A. Luger	
DIABETES	
Therapeutische Überlegungen bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie	7
M. Bührle	
Neue deutsche Leitlinie zum Gestationsdiabetes: Konsequenzen für die Praxis	16
H. Kleinwechter	
Die sitzende Lebensweise: Ein metabolisch riskantes Verhalten? Wartet der Diabetes im Stuhl?	22
W. Schlicht, J. Bucksch	
Medikamenteninduzierte Störungen des Glukosestoffwechsels	26
S. Kaser, C. Ress	
ALLGEMEINES	
Krafttraining bei älteren „frail“ Personen	29
A. Kapan, S. Haider, E. Luger, C. Lackinger, T. E. Dorner	
RUBRIKEN	
News-Screen	33
J. Plank	
Ein Hormon stellt sich vor	
Obestatin	35
C. Ebenbichler	
Buchbesprechung	
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch	36
M. Birkhäuser	
Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia	37
B. Föger	
Pharma-News	39
Impressum	38
Hinweise für Autoren	45

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. StockLite/shutterstock.com. 2. Sylverarts/shutterstock.com 3. Orfeev/shutterstock.com. 4. berkut/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

Die richtige Lösung

NEU

ATT1211064562 Datum der Erstellung: 12/2012 Fachinformation siehe Seite 39

S A N D O S T A T I N – L A R

EINFACH:
Bessere und schnellere Zubereitung*

SICHER:
Schutz durch Sicherheitsinjektionsnadel

EFFIZIENT:
Optimale Suspensions-eigenschaften*

KOMFORTABEL:
20% weniger Injektionsvolumen*

* im Vergleich zur bisherigen Applikationsform

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen diesmal eine Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* mit einem Schwerpunkt Diabetologie vorzulegen.

Im ersten Beitrag behandelt Herr **Dr. M. Bührle**n das Thema der Therapie der sensomotorischen diabetischen Neuropathie, das nach wie vor eine der großen Herausforderungen für alle in diesem Bereich Tätigen sowie eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität für die davon Betroffenen darstellt.

Im daran anschließenden Artikel stellt Herr **Dr. H. Kleinwechter** die neuen deutschen Leitlinien zum Gestationsdiabetes vor, der zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen zählt. Durch konsequentes Screening sowie frühzeitige Therapie konnte hier in den vergangenen Jahren eine deutliche Besserung der Prognose für Mutter und Kind erzielt werden.

Danach diskutieren Herr **Prof. Dr. W. Schlicht** und Herr **Dr. J. Bucksch** geringe körperliche Aktivität als Risikofaktor für Diabetes und Metabolisches Syndrom und die damit verbundene erhöhte Mortalität, ebenso wie die sich daraus ergebenden Konsequenzen für Prävention und Gesundheitsförderung.

Frau **Doz. Dr. S. Kaser** und Frau **Dr. C. A. Ress** stellen in der Folge die in letzter Zeit deutlich gewachsene Zahl der Medikamentenklassen vor, die zu einer Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels führen können, und diskutieren mögliche Mechanismen.

Auch der nächste Artikel von Herrn **Mag. A. Kapan** und Ko-Autoren beschäftigt sich mit der Bedeutung von körperlichem Training und insbesondere dem Krafttraining für den Erhalt der Mobilität der rasch wachsenden Gruppe der älteren Personen.

Herr **Doz. Dr. B. Föger** präsentiert die „Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ zur Diagnose und Therapie der Hypertriglyzeridämie und kommentiert diese kritisch.

In der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ beschreibt Herr **Prof. Dr. C. Ebenbichler** Obestatin, ein Peptid, das in die Regulation des Körpergewichts und auch des Kohlenhydratstoffwechsels involviert zu sein scheint.

Im „News-Screen“ diskutiert Herr **Doz. Dr. J. Plank** zwei im Oktober dieses Jahres im *New England Journal of Medicine* publizierte Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von zwei DPP-4-Hemmern, nämlich Alogliptin und Saxagliptin.

Wie immer hoffe ich, dass auch diese Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* wieder für Sie relevante Informationen enthält und Sie uns auch im nächsten, dem 7. Jahr des Journals die Treue halten.

Ihr


Univ.-Prof. Dr. Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

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

Therapeutische Überlegungen bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie

M. Bührlen

Kurzfassung: Der Begriff der sensomotorischen diabetischen Neuropathie beschreibt einen heterogenen Beschwerdekomples, der auf einer diabetesbedingten Schädigung des peripheren Nervensystems beruht. Bis zu 50 % der Menschen mit Diabetes mellitus leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an Symptomen einer sensomotorischen Neuropathie. Chronische Schmerzen, Dys- und Parästhesien sowie die Komplikation des diabetischen Fußsyndroms stellen für die Betroffenen gravierende Folgen dar. Die Optimierung der metabolischen Kontrolle stellt eine wichtige Basismaßnahme dar. Andere, zweifelsfrei gesicherte Möglichkeiten der Prävention oder kausalen Therapie sind nicht bekannt. Bei Auftreten einer schmerzhaften Neuropathie sollte eine gezielte analgetische Therapie möglichst früh begonnen werden. Mit den trizyklischen Antidepressiva, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin stehen Wirkstoffe zur Verfügung, die eine spezifische Therapie neuropathischer Schmerzen ermöglichen. Dabei ist zu beachten, dass in der Regel keine Schmerzfremie erreicht werden kann. Entscheidend ist das Erreichen eines für den Patienten tolerablen Schmerzniveaus unter Minimierung medikamentenassoziierter Nebenwirkungen. Das individuelle Ansprechen auf ein Medikament und die optimale Dosis können nicht vorhergesagt, sondern müssen individuell erprobt werden. Bei

leichten Schmerzen können die Nicht-Opioid-Analgetika Paracetamol und Metamizol eingesetzt werden. Fehlen Therapiealternativen, dann stellen Opioide eine weitere Möglichkeit der Therapie starker Schmerzen dar. Aufgrund einer zusätzlichen Monoamin-Wiederaufnahmehemmung nehmen Tramadol und Tapentadol in dieser Gruppe eine Sonderstellung ein. In der Risiko-Nutzen-Abwägung darf das Nebenwirkungs- und Abhängigkeitspotenzial der Opioide in der Langzeittherapie nicht unterschätzt werden. Für andere medikamentöse Therapien oder alternative Therapiemethoden liegt keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor. Sie können aber im Einzelfall ergänzend erfolgreich eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, Neuropathie, Schmerz, Therapie

Abstract: Therapeutic Considerations in Managing Diabetic Sensorimotor Neuropathy.

The term diabetic sensorimotor neuropathy comprises a heterogeneous complex of symptoms caused by a diabetes-related damage to the peripheral nervous system. Up to 50 % of diabetic patients will eventually develop neuropathy during the course of their disease. Chronic pain, paresthesia, and diabetic foot ulcers represent serious complications. Tight blood glucose con-

trol can prevent and slow progression of neuropathy in diabetes mellitus. There are no clear evidence-based therapeutic options. Symptomatic therapy of painful diabetic sensorimotor neuropathy should start early and may include tricyclic antidepressants, duloxetine, gabapentin, or pregabalin. It should be noted that complete pain relief can generally not be achieved. The primary treatment goal is to obtain a tolerable level of pain while minimizing drug-associated side effects. Individual efficacy of a particular drug and the optimal dosing cannot be predicted, but must be evaluated individually. For treating mild pain paracetamol and metamizol may be used. If there are no therapeutic alternatives, opioids can be effective in reducing severe pain. Because of an additional monoamine reuptake inhibition activity, tramadol and tapentadol have a special status in this group. Common side effects and the strong potential for addiction and dependence in long-term opioid treatment should not be underestimated. There is insufficient scientific evidence to recommend other drugs or alternative therapies. Nevertheless, they can be helpful in individual cases. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (Pre-Publishing Online): 7–14.**

Key words: diabetes mellitus, neuropathy, pain, treatment

■ Einleitung

Pathogenese und Manifestationsformen

Als Folge von Diabetes mellitus und prädiabetischen Stoffwechselstörungen können prinzipiell alle Anteile des peripheren sensomotorischen und des autonomen Nervensystems geschädigt werden. Je nach individueller Ausprägung und Muster der Nervenschädigung tritt ein breites Spektrum verschiedener und häufig ineinander übergehender klinischer Manifestationsformen auf. Eine Beeinträchtigung der A β -Nervenfasern verursacht eine Störung der Oberflächensensibilität und Propriozeption, wohingegen eine Schädigung der A δ - und C-Nervenfasern zu einem gestörten Schmerz- und Temperaturempfinden führt. Sind zusätzlich efferente A α -Motoneurone betroffen, dann kann es zu einem Ungleichgewicht der Zehenmuskulatur mit Ausbildung von Krallenzehen und Plantarisierung der Metatarsal-Köpfchen sowie ei-

ner Atrophie der intrinsischen Fußmuskulatur mit Zusammenbruch des Mittelfußgewölbes kommen. Folgen dieser anatomischen Veränderungen sind Exostosen, Subluxationen und Stressfrakturen. Das Zusammenspiel mit einer gestörten Gewebetrophik durch die autonome Neuropathie führt zum Vollbild der diabetischen Neuroosteoarthropathie. Wie in Tabelle 1 aufgeführt, orientiert sich die Einteilung der peripheren sensorischen Neuropathien an klinischen Kriterien. Am weitesten häufigsten sind die symmetrisch von distal aufsteigenden Formen der schmerzlosen Neuropathie, der chronischen schmerzhaften Neuropathie und in selteneren Fällen der akut schmerzhaften Neuropathie. Asymmetrische fokale und multifokale Neuropathien sind dagegen rar [2–4].

Epidemiologie und Folgen

Die in der Fachliteratur angegebenen Prävalenzschätzungen der diabetischen Neuropathie variieren stark. Ursachen hierfür sind die Heterogenität der untersuchten Populationen und die Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Kriterien. In der DiaCAN-Studie, einer klinikbasierten Querschnittstudie mit > 1100 Patienten aus 22 deutschen, österreichischen und Schweizer Diabeteszentren, bestand bei 17 % der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 35 % der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine klinisch nachweisbare periphere Neuropathie [5]. Eine Subgruppenanalyse der MONI-

Eingelangt am 14. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 7. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 19. Juli 2013

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Zentrale Notaufnahme, Klinikum Neuperlach, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Michael Bührlen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Zentrale Notaufnahme, Klinikum Neuperlach, D-81737 München, Oskar-Maria-Graf-Ring 51; E-Mail: michael.buehrlen@klinikum-muenchen.de

Tabelle 1: Einteilung der Manifestationsformen der sensorischen diabetischen Neuropathie nach klinischen Kriterien. Aus [1].

Subklinische Neuropathie

- Weder Beschwerden noch klinisch nachweisbare Veränderungen
- Pathologische, quantitative neurophysiologische Tests

Chronische schmerzhafte Neuropathie

- Symmetrische Schmerzen
- Schmerzen in Ruhe (nächtliche Schlafstörung)
- Charakter brennend, einschießend oder stechend
- Par-, Dys-, Hypästhesie

Schmerzlose Neuropathie

- Fehlende Symptome bzw. Hyp- oder Parästhesie
- Fehlende Muskeleigenreflexe (v. a. ASR)
- Gangunsicherheit
- Unbemerkte Verletzungen bzw. Ulzera

Akut schmerzhafte Neuropathie

- Symmetrische Schmerzen an Beinen und eventuell Stamm
- Eventuell zusätzliche Hyperästhesie oder Hypästhesie
- Kann mit dem Beginn oder Intensivierung einer Insulintherapie assoziiert sein („Insulinneuritis“)

CA/KORA-Studie konnte unter Zuhilfenahme anamnestischer und klinischer Befunde an einer Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung zeigen, dass bereits bei Menschen mit prädiabetischer Stoffwechsellaage die Prävalenz der sensomotorischen Polyneuropathie im Vergleich zu Menschen mit normalem Glukosestoffwechsel signifikant um das 1,5–2-Fache erhöht ist, wobei sich > 90 % der Betroffenen keiner Nervenschädigung bewusst sind [6, 7].

Die Folgen der diabetischen Neuropathie sind gravierend. Neben den oft nur schwer therapierbaren Schmerzen stellt das diabetische Fußsyndrom mit dem damit verbundenen hohen Amputationsrisiko das Hauptproblem dar. 85 % der Amputationen bei Diabetes mellitus geht ein neuropathisches Ulkus voraus. Mit 40.000 operativen Eingriffen pro Jahr ist der Diabetes mellitus in Deutschland der wichtigste Risikofaktor nichttraumatischer Amputationen an den unteren Extremitäten. Davon erfolgt etwa die Hälfte oberhalb des Sprunggelenks [8, 9].

Risikofaktoren und kausale Therapie

Auftreten und Progression der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie sind mit zahlreichen individuellen Faktoren assoziiert. Dazu zählen Lebensalter, Diabetesdauer und -einstellung, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Alkohol- und Nikotinkonsum, Adipositas und das Vorhandensein anderer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen. Die Hyperglykämie nimmt in dem komplexen pathophysiologischen Wechselspiel eine zentrale Rolle ein [3, 4, 10–12]. Aufgrund ihrer gesicherten Rolle bei der Prävention mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ist eine multimodale Therapie der beeinflussbaren Risikofaktoren obligat. Alle Patienten sollten Ernährungsberatung, konsequente Motivation zu körperlicher Aktivität und eine multimodale medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie und Dyslipidämie erhalten. Raucher sollten zu einem Rauchstopp angehalten und gegebenenfalls medikamentös dabei unterstützt werden. Der Alkoholkonsum sollte in einem moderaten Rahmen von < 10 g/d für Frauen und < 20 g/d für Männer bleiben. Bei Sensibilitätsverlust und Deformitäten ist neben einer regelmäßigen Fußuntersuchung durch den Patienten selbst und den behan-

delnden Arzt eine adäquate Schuhversorgung erforderlich [13–15].

Bezüglich der Diabeteseinstellung konnte die DCCT-Studie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigen, dass eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes von etwa 2 % nach 5 Jahren mit einer 60–70%igen relativen Risikoreduktion für die Entwicklung einer klinisch manifesten diabetischen Neuropathie assoziiert war (Inzidenz 3–5 % vs. 10–13 %). Die Nachbeobachtung der DCCT-Population zeigte nach weiteren 8 Jahren trotz Angleichung der Blutglukosewerte eine fortbestehende 43%ige relative Risikoreduktion der normnäher eingestellten Gruppe [16–20]. Für den Diabetes mellitus Typ 2 ist die Datenlage leider weniger eindeutig. Da in den Studien häufig kombinierte Endpunkte aus mikro- und makrovaskulären Ereignissen definiert werden, ist eine isolierte Betrachtung der diabetischen Neuropathie nur eingeschränkt möglich. Während ältere Studien für positive Effekte einer intensiveren Therapie auf die Inzidenz der diabetischen Neuropathie sprechen (z. B. UKPDS, Steno-2), fand sich in jüngeren Untersuchungen diesbezüglich kein signifikanter Effekt (z. B. ADVANCE, VADT). Wesentliche Gründe für die uneinheitlichen Studienergebnisse sind wohl unterschiedliche Diabeteslaufzeiten, HbA_{1c}-Zielbereiche und vorbestehende Folgeschäden [4, 21–25]. In der Zusammenschau scheint derzeit zumindest ein Ziel-HbA_{1c}-Wert < 7,0 % zur Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen plausibel [22]. Wie von europäischen und amerikanischen diabetologischen Fachgesellschaften empfohlen, sollten aber in einer patientenzentrierten Herangehensweise individuelle Diabetesziele und -therapie je nach Komorbidität, Risikoprofil und Patientenwunsch festgelegt werden [26]. Von der Langzeitbeobachtung der Teilnehmer der ADVANCE-Studie sind zukünftig weitere wichtige Informationen zur Rolle der Diabeteseinstellung bei der Prävention und Therapie der Neuropathie zu erwarten [27]. Gesicherte kausale Therapieoptionen, die eine Regeneration der Nervenfunktion bewirken, gibt es derzeit nach Expertenmeinung nicht [12].

■ Symptomatische Schmerztherapie

Leitsätze der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen

Um Frustrationen zu vermeiden, ist es bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen wichtig, vor und im Verlauf der Therapie mit dem Patienten realistische Therapieziele festzulegen. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie nicht ursächlich, sondern nur symptomatisch ist. Das Ziel darf nicht im Erreichen von Schmerzfreiheit, sondern einer effektiven Abnahme des Schmerzniveaus gesehen werden. Um diese Veränderungen zu quantifizieren und dokumentieren, können einfache semiquantitative Messinstrumente wie die in Abbildung 1 dargestellte visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS) verwendet werden. Eine Schmerzreduktion um 30–50 % ist hierbei als Therapieerfolg zu werten. Neben der Schmerzintensität ist die Schmerztolerabilität ein wichtiger Faktor für die Definition von Leidensdruck und Therapieeffekt. Um die Erträglichkeit der Schmerzen abzufragen, können einfache Deskriptoren eingesetzt werden (sehr gut erträglich – gut erträglich – erträglich – schlecht erträglich – nicht erträglich). Zusätzliche

Ziele können eine Verbesserung des Schlafes und der subjektiven Lebensqualität sowie der Erhalt von Mobilität, sozialen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit sein. Um eine Chronifizierung von Schmerzen zu vermeiden, muss eine gezielte medikamentöse Therapie möglichst früh begonnen werden. Die Wirksamkeit der infrage kommenden Präparate lässt sich dabei im Einzelfall nicht vorhersagen. Bei der Therapiewahl müssen generelle Wirksamkeit und Nebenwirkungen jedes Medikaments sowie die Komorbidität des Patienten berücksichtigt werden. Die Wirkstoffe müssen individuell erprobt und titriert werden, wobei die Effektivität erst nach 2 Wochen beurteilt werden sollte. Tritt nach adäquater Dosistitration und Therapiedauer eines Medikaments die erwünschte Schmerzreduktion nicht ein, dann sollte es abgesetzt und stattdessen eine andere Medikamentengruppe versucht werden. Von Psychopharmaka ohne analgetische Potenz ist kein Benefit zu erwarten (z. B. Benzodiazepine). Aufgrund potenzieller unerwünschter Wirkungen sind diese Präparate zur Therapie neuropathischer Schmerzen nicht geeignet [1, 16, 30].

Trotz des oft chronischen Verlaufs der neuropathischen Schmerzen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass in einem Teil der Fälle eine spontane Besserung der Beschwerden eintritt. In kleinen Beobachtungsstudien wurde ca. $\frac{1}{4}$ der Betroffenen innerhalb einiger Jahre ohne Therapie schmerzfrei. Eine Schmerzremission war wahrscheinlicher, wenn der Beginn der Symptomatik einer metabolischen Veränderung gefolgt war (z. B. nach einer Ketoazidose, einer deutlichen Verbesserung der Glukosestoffwechsellaage oder Gewichtsabnahme) sowie bei kurzer Diabetesdauer. Die Mechanismen, die für ein Nachlassen der Schmerzsymptomatik verantwortlich sind, sind unklar. Denkbar sind eine veränderte Schmerzwahrnehmung, eine Progression der Nervenschädigung mit Übergang einer pathologischen Hypersensibilität oder spontanen Nervenaktivität in eine dauerhafte Hypästhesie und eine Verbesserung der Nervenfunktion. Unabhängig von der Ursache sollte die Möglichkeit einer spontanen Verbesserung der Symptomatik Anlass dafür sein, die analgetische Therapie regelmäßig zu überprüfen und gegebenenfalls probatorisch zu reduzieren oder abzusetzen [12, 31, 32].



Abbildung 1: Kombinierte visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS). Die Zahl 0 bzw. das lächelnde Gesicht ganz links bedeuten „kein Schmerz“, die Zahl 10 bzw. das traurige Gesicht ganz rechts bedeuten „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Mod. nach [28, 29].

Verschiedene Antidepressiva und Antikonvulsiva haben sich als wirksam bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen erwiesen. Metaanalysen und direkt vergleichende, prospektive randomisierte Untersuchungen sprechen für eine ähnliche analgetische Effektivität der verschiedenen Wirkstoffe. Orientierend kann für die im folgenden Teil vorgestellten Wirkstoffe Amitriptylin, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin jeweils bei ca. 50 % der behandelten Patienten mit einem guten Erfolg im Sinne einer Schmerzreduktion um ≥ 50 % gerechnet werden [33–35].

Trizyklische Antidepressiva

Leitsubstanz und der am häufigsten eingesetzte Vertreter dieser Medikamentengruppe ist Amitriptylin. Trizyklische Antidepressiva entfalten ihre analgetische Wirkung über 2 verschiedene Mechanismen: Zum einen wirken sie als nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer am synaptischen Spalt absteigender, hemmender schmerzafferenter Bahnen. Durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin erhöhen sie deren Konzentration im synaptischen Spalt und verstärken dadurch die hemmende Wirkung auf zentralnervöse Schmerzafferenzen. Zusätzlich blockieren trizyklische Antidepressiva Natriumkanäle auf Neuronen, aber auch anderen Körperzellen. Amitriptylin wirkt bei längerfristiger Therapie psychomotorisch dämpfend und schlaffördernd. Bezüglich des analgetischen Effekts gibt es keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Korrelation, sodass immer eine individuelle Dosistitration erfolgen muss. Wie in Tabelle 2 aufgeführt, liegen Startdosis und therapeutisch effektive Dosen dabei deutlich unter den zur antidepressiven Therapie ein-

Tabelle 2: Empfohlene Medikamente zur Therapie neuropathischer Schmerzen mit den jeweiligen Startdosen und einem vorgeschlagenen Schema zur Dosistitration. Die Zieldosen richten sich nach Verträglichkeit und individuellem Ansprechen. Quellen: Fachinformationen der Herstellerfirmen (<http://www.fachinfo.de> [gesehen 01.11.2012]) und Arztspezialitätenregister der Arzneimittelmarktaufsicht der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (<https://pharmaweb.ages.at> [gesehen 31.03.2013]).

	Wirkstoff	Startdosis	Dosistitration
Antidepressiva	Amitriptylin	0–0–10 mg	Alle 4 Tage Erhöhung um 10–25 mg/d bis max. 1 × 75 mg/d
	Duloxetin	30–0–0 mg	Nach 7–14 Tagen 60–0–0 mg
Antikonvulsiva	Gabapentin	300–0–0 mg	Tag 2: 2 × 300 mg/d, Tag 3: 3 × 300 mg/d, dann alle 2–3 Tage Erhöhung um 300 mg/d bis max. 3 × 800–1200 mg/d
	Pregabalin	50–0–50 mg	Nach 3 Tagen 2 × 75 mg/d Nach 7 Tagen 2 × 150 mg/d Nach 7 Tagen 2 × 300 mg/d
Nichtopioide	Paracetamol	500–500–500 mg	Max. 3 × 1000 mg/d
	Metamizol	500–500–500 mg	Max. 3 × 1000 mg/d
Opiode	Tramadol	100–0–100 mg ret.	Max. 2 × 200 mg/d ret.
	Tapentadol	50–0–50 mg ret.	Alle 3 Tage Erhöhung um 2 × 50 mg/d ret. bis max. 2 × 250 mg/d ret.
	Oxycodon	10–0–10 mg ret.	Max. 2 × 20 mg/d ret.

gesetzten Dosen. Da Amitriptylin bereits in den 1960er-Jahren eingeführt wurde und ursprünglich für eine andere Indikation konzipiert war, ist die Evidenzgrundlage für seinen Einsatz bei neuropathischen Schmerzen relativ schwach. Die Anwendung wird oft durch Nebenwirkungen und zahlreiche Kontraindikationen limitiert. Die häufigsten Nebenwirkungen erklären sich durch anticholinerge Effekte, darunter Mundtrockenheit, Obstipation und Miktionsbeschwerden. Ebenfalls einen großen Anteil haben zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Vergesslichkeit und Schwindel. Vor allem bei älteren Patienten können delirante und agitiert-aggressive Zustände auftreten. In metabolischer Hinsicht problematisch ist eine sehr häufig auftretende Gewichtszunahme unter der Therapie [1, 2, 36]. Gravierende Folgen können kardiotoxische Effekte haben, die wohl über eine Blockade kardialer Natriumkanäle vermittelt werden und Rhythmusstörungen begünstigen sowie zu einem erhöhten Myokardinfarktrisiko führen [37]. Aus den genannten unerwünschten Wirkungen ergibt sich eine lange Liste von Kontraindikationen, die beachtet werden müssen [16, 18].

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind eine neuere Wirkstoffgruppe aus der Klasse der Antidepressiva. Die Leitsubstanz Duloxetine wurde vor etwa 10 Jahren eingeführt und in der Zwischenzeit zur Behandlung der diabetischen Neuropathie zugelassen. Für diese Zulassung musste die analgetische Wirksamkeit bei diabetischer Polyneuropathie schlüssig nachgewiesen werden. Dies ist in 3 hochwertigen, randomisierten klinischen Studien erfolgt [38].

Venlafaxin als zweiter Wirkstoff aus der Gruppe der SSNRI scheint zwar in der Behandlung der diabetischen Neuropathie ebenfalls wirksam zu sein, ist für diese Indikation aber derzeit nicht zugelassen. Die analgetische Wirkung von Duloxetine tritt meist innerhalb einer Woche ein. Sein Nebenwirkungsprofil ist deutlich günstiger als das der trizyklischen Antidepressiva. Die Nebenwirkungen sind in der Regel dosisabhängig und lassen oft in den ersten Behandlungstagen nach. Am häufigsten sind gastrointestinale Probleme (Übelkeit in 37 %, Diarrhö in 14 %), Mundtrockenheit (32 %), Schwindel (20 %) und Schlafstörungen (Somnolenz 20 % und Schlaflosigkeit 20 %). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Duloxetine lassen sich durch postprandiale Einnahme des Medikaments mildern. Bezüglich der Effekte auf den Schlaf ist zwar eine Reduktion der Schlafzeit zu beobachten, allerdings scheinen sich Aufwachphase und Erholung durch den Schlaf eher zu verbessern [34, 35]. Ein wesentlicher Vorteil im Vergleich mit den trizyklischen Antidepressiva ist die erheblich geringere Ausprägung anticholinerg und das Fehlen kardiotoxischer Nebenwirkungen. Bei hepatischer Dysfunktion und Niereninsuffizienz sollte die Therapie mit Vorsicht erfolgen. Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/Min. ist Duloxetine kontraindiziert [39].

Gabapentin

Gabapentin wirkt über die Hemmung neuronaler Kalziumkanäle mit konsekutiver Verminderung der Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat und Substanz P) an der präsynaptischen Membran nozizeptiver Neurone. Gaba-

pentin ist seit Mitte der 1970er-Jahre als Medikament verfügbar. Seine Wirksamkeit bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist durch wenige, kleinere kontrollierte Studien belegt. Problematisch ist die Tatsache, dass von den Herstellerfirmen des Präparats Studiendaten zu seiner Wirksamkeit nur selektiv veröffentlicht wurden, was die Validität der publizierten Ergebnisse infrage stellt [40]. Das Nebenwirkungsprofil von Gabapentin ist verhältnismäßig günstig. Eine schwere Organtoxizität oder Medikamenteninteraktionen sind nicht beschrieben. Bei Therapiebeginn können vor allem Müdigkeit, Schwindel und Knöchelödeme auftreten [41].

Pregabalin

Pregabalin ist eine Weiterentwicklung von Gabapentin und wurde vor etwa 10 Jahren eingeführt. Es wirkt ähnlich wie Gabapentin über eine Bindung an spannungsabhängige Kalziumkanäle zentraler nozizeptiver Neurone. Im Vergleich zur Vorläufersubstanz besitzt es eine verbesserte Rezeptoraffinität, eine höhere Bioverfügbarkeit und den Vorteil einer linearen Pharmakokinetik. Dadurch wird die Dosisanpassung erheblich erleichtert und beschleunigt. Außerdem muss das Präparat nur 2× am Tag eingenommen werden. Seine Wirkung tritt meist innerhalb weniger Tage ein. Die wissenschaftlichen Belege für die analgetische Wirksamkeit von Pregabalin sind deutlich umfangreicher und belastbarer als die von Gabapentin [16, 42].

Das Nebenwirkungsprofil von Pregabalin ist ähnlich günstig wie das von Gabapentin. Es sind ebenfalls kaum Medikamenteninteraktionen beschrieben, auch bestehen keine Hinweise für eine schwere Organtoxizität. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen zentralnervöse Probleme (Schwindel 22 %, Somnolenz 12 %, Kopfschmerzen 7 %). In 10 % der Fälle treten periphere Ödeme auf, in 5 % ist eine Gewichtszunahme zu beobachten [43, 44].

Im Vergleich zu Gabapentin hat Pregabalin zusätzliche anxiolytische Effekte und verbessert die Schlafkontinuität. Dies kann dem Therapieerfolg durchaus zuträglich sein. Allerdings mehren sich Hinweise für ein nicht unwesentliches Abhängigkeitspotenzial der Substanz, die mit der anxiolytischen und sedierenden Wirkungskomponente in Zusammenhang stehen dürfte [45].

Antidepressiva und Antikonvulsiva ohne ausreichend gesicherte analgetische Wirksamkeit

Die häufig zur Behandlung der Depression verordneten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind bezüglich ihrer Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen nur sehr dürftig untersucht (Einzelstudien zu Citalopram und Paroxetin). Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen hat diese Wirkstoffgruppe keinen Stellenwert. Auch für den Einsatz anderer Antikonvulsiva als Gabapentin und Pregabalin gibt es keine ausreichende Evidenz. Hier sei insbesondere Carbamazepin genannt. Die analgetische Potenz dieses Wirkstoffs zur Behandlung neuropathischer Schmerzen ist nur durch 2 kleine Cross-over-Studien mit unzureichender Qualität belegt (eine 4-wöchige mexikanische Studie von 1969 mit 30 Probanden und eine 2-wöchige südafrikanische Studie von 1974 mit 40 Probanden) [46, 47]. In Anbetracht gravierender Nebenwirkungen von Carbamazepin und schwer kalkulierbarer Medikamenteninteraktionen ist von einem Einsatz des Prä-

parats zur Therapie neuropathischer Schmerzen abzuraten, obwohl es formal dafür zugelassen ist. Aufgrund nachgewiesener Unwirksamkeit, des fehlenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit oder möglicher schwerer Arzneimittelnebenwirkungen sollten auch die Antikonvulsiva Lacosamid, Lamotrigin, Topiramal und Zonisamid sowie Oxcarbazepin und Valproat nicht eingesetzt werden [1].

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und selektive COX-2-Hemmer (Coxibe)

Es gibt keine prospektiven Therapiestudien zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit NSAR. Begrenzte experimentelle Studien und die klinische Erfahrung sprechen gegen eine Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen. In Anbetracht der erheblichen gastrointestinalen, kardialen und renalen Langzeitnebenwirkungen sollten klassische NSAR und Coxibe nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden [1, 48].

Paracetamol

Paracetamol wird seit Mitte der 1950er-Jahre als Schmerzmittel vertrieben. Zu seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei neuropathischen Schmerzen gibt es keine kontrollierten Studien. Trotzdem wird der Wirkstoff in der klinischen Praxis relativ häufig zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Bekanntermaßen ist Paracetamol in therapeutischer Dosis gut verträglich. Selten treten gastrointestinale Nebenwirkungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Bei Überdosierung oder Organinsuffizienz ist der Wirkstoff aber hepato- und nephrotoxisch. Ein zeitlich begrenzter Einsatz, z. B. für max. 12 Wochen unter besonderer Beachtung der Leberfunktion, ist bei leichten Schmerzen und gutem Ansprechen vertretbar [1].

Metamizol

Metamizol wird bereits seit 1922 in der Schmerztherapie eingesetzt. Wie Paracetamol findet es trotz fehlender Evidenzbasis häufig Anwendung bei der Therapie neuropathischer Schmerzen. Die jahrzehntelange klinische Erfahrung im Umgang mit Metamizol spricht dafür, dass der Wirkstoff bei neuropathischen Schmerzen wirksam ist. An Nebenwirkungen sind vor allem Überempfindlichkeitsreaktionen wie Agranulozytose, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Urtikaria zu beachten. Selten treten gastrointestinale Beschwerden auf. Das Risiko einer Agranulozytose als potenziell bedrohliche Nebenwirkung ist absolut gesehen als sehr niedrig zu betrachten [49]. Bei sorgfältiger Indikationsstellung kann Meta-

mizol bei gutem Ansprechen zur Therapie leichter neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Unter der Therapie sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen, z. B. zu Beginn der Therapie alle 14 Tage, anschließend nach 3 Monaten und bei Langzeittherapie mindestens 1× jährlich [1].

Opioide

Opioide sind vor allem Agonisten am μ -Opioidrezeptor und in zweiter Linie am κ -Opioidrezeptor des zentralen Nervensystems. Die Wirksamkeit verschiedener Opioide ist bei äquipo-tenter Dosierung vergleichbar. Die Effektivität von Opioiden bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen war lange Zeit in der Diskussion, hat aber in den vergangenen Jahren mehr und mehr Akzeptanz gefunden. Oxycodon hat sich in mehreren kürzeren Studien bei oraler Gabe als gut wirksam erwiesen. Auch Buprenorphin scheint bei transdermaler Gabe effektiv bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen zu sein. Etwas inkonsistenter ist die Datenlage bei transdermal appliziertem Fentanyl mit nur moderater Effektivität und einem bemerkenswerten Anteil an Nicht-Respondern [50–52]. Eine Sonderstellung nehmen die Opioide Tramadol und Tapentadol ein. Diese bewirken neben der Bindung an Opioidrezeptoren zusätzlich eine Monoamin-Wiederaufnahmehemmung. Damit teilen sie einen Wirkmechanismus mit den bei neuropathischen Schmerzen effektiven Antidepressiva. Tramadol ist ein schwacher μ -Opioidrezeptoragonist und zusätzlich ein nichtselektiver Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (MOR-NSRI). Der weiterentwickelte Wirkstoff Tapentadol wirkt vielfach stärker am μ -Opioidrezeptor und ist darüber hinaus ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (MOR-NRI). Tramadol und Tapentadol sind bei der Therapie der diabetischen Neuropathie wirksam. Leider gibt es bisher keine vergleichenden Untersuchungen der beiden Wirkstoffe [53, 54]. Bei starken neuropathischen

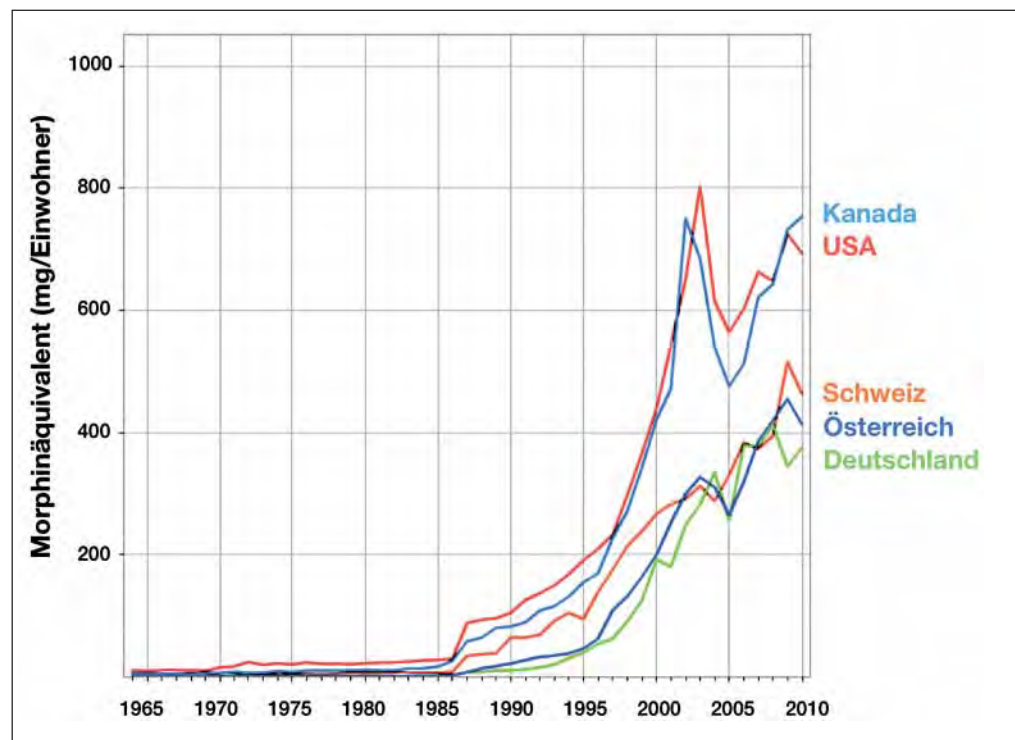


Abbildung 2: Entwicklung des jährlichen Opioidverbrauchs in ausgewählten Ländern von 1965–2010, dargestellt als Morphinäquivalent in mg pro Kopf und Jahr. Mod. nach: „Pain & Policy Studies Group Research Program“ der Universität von Wisconsin nach Opioid-verbrauchsdaten des „International Narcotics Control Board“ und Bevölkerungsdaten der Vereinten Nationen. <http://ppsg-production.herokuapp.com> [gesehen 07.01.2013].

Schmerzen und Kontraindikationen gegen spezifisch wirksame Antidepressiva und Antikonvulsiva wird der Einsatz von Opioiden empfohlen. Etwa 80 % aller Patienten unter Opioidtherapie bemerken unerwünschte Wirkungen. Auf eine prophylaktische antiemetische oder stuhlregulierende Komedikation sollte geachtet werden [1, 4, 12].

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die meisten Therapiestudien mit Opioiden nur einen kurzen Zeitraum von wenigen Wochen bis Monaten überblicken. Die Auswirkungen von Toleranzentwicklung und Dosisescalation mit konsekutiver Erhöhung des Nebenwirkungs- und Abhängigkeitsrisikos im Verlauf einer Langzeittherapie neuropathischer Schmerzen sind unzureichend untersucht und vermutlich gravierender als gemeinhin angenommen. Wie in Abbildung 2 dargestellt, ist in den vergangenen 20 Jahren ein exponentieller Anstieg des Opioidverbrauchs zu beobachten. Dies führt in allen Altersgruppen zu einem zunehmenden Abhängigkeits- und Nebenwirkungsproblem, das in den vergangenen Jahren in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion getreten ist [55–57]. Wie bereits erwähnt, wird bei der Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen in aller Regel keine Schmerzfremheit erreicht. Wird diese erwartet und als Ziel gesetzt, beinhaltet die Eskalation der Schmerztherapie häufig die rasche Erstverordnung und Dosiserhöhung von Opioiden. Unrealistische Erwartungen der Behandelten führen im Zweifelsfall trotz einer Erniedrigung der Schmerzintensität zu Frustration und können den subjektiven Leidenszustand sogar verschlechtern [57]. Ein praxisorientierter Therapiealgorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.

■ Weitere medikamentöse und komplementäre Therapieoptionen

Neben den vorgestellten Präparaten wurde die Eignung verschiedener anderer Medikamente zur Behandlung der sensomotorischen Neuropathie untersucht. Dazu zählen Alpha-Liponsäure (antioxidative Wirkung) [58, 59], Cannabinoide (Wirkung auf zentrale Rezeptoren), Thiamin (für die Nervenfunktion essenzielles Vitamin) [60], Capsaicin (Agonist am Vanilloid-Rezeptor) [61] und Lidocain (lokale Anästhesie durch unspezifische Blockade von Natriumkanälen) [2, 62]. Trotz pathogenetisch plausibler Wirkmechanismen konnte für diese Präparate in großen unselektionierten Probandengruppen kein sicherer Beweis einer ausreichenden Effektivität geführt werden [1]. Berücksichtigt man die Heterogenität der Manifestations- und Verlaufsformen der sensomotorischen Polyneuropathie, dann ist nachvollziehbar, dass sie bei bestimmten Patientensubgruppen dennoch effektiv sein können. Beispielsweise können Capsaicin und Lidocain vermutlich nur dann einen analgetischen Effekt ausüben, wenn noch intakte nozizeptive Fasern vorhanden sind [2, 28, 63, 64]. Leider sind die entsprechenden Subgruppen derzeit noch nicht ausreichend scharf definiert, um klare Empfehlungen zu geben. Der Einsatz von Alpha-Liponsäure als kausal intendierter Therapieansatz ist pathophysiologisch gut begründet und kann bei bestimmten Patienten wirksam sein. Dem Präparat wird im Konsensus-Statement der österreichischen Schmerzgesellschaft zur Schmerztherapie bei peripherer diabetischer Polyneuropathie ein hoher Stellenwert als Medikament erster Wahl neben den etablierten Antidepressiva und Antikonvulsiva eingeräumt [12].

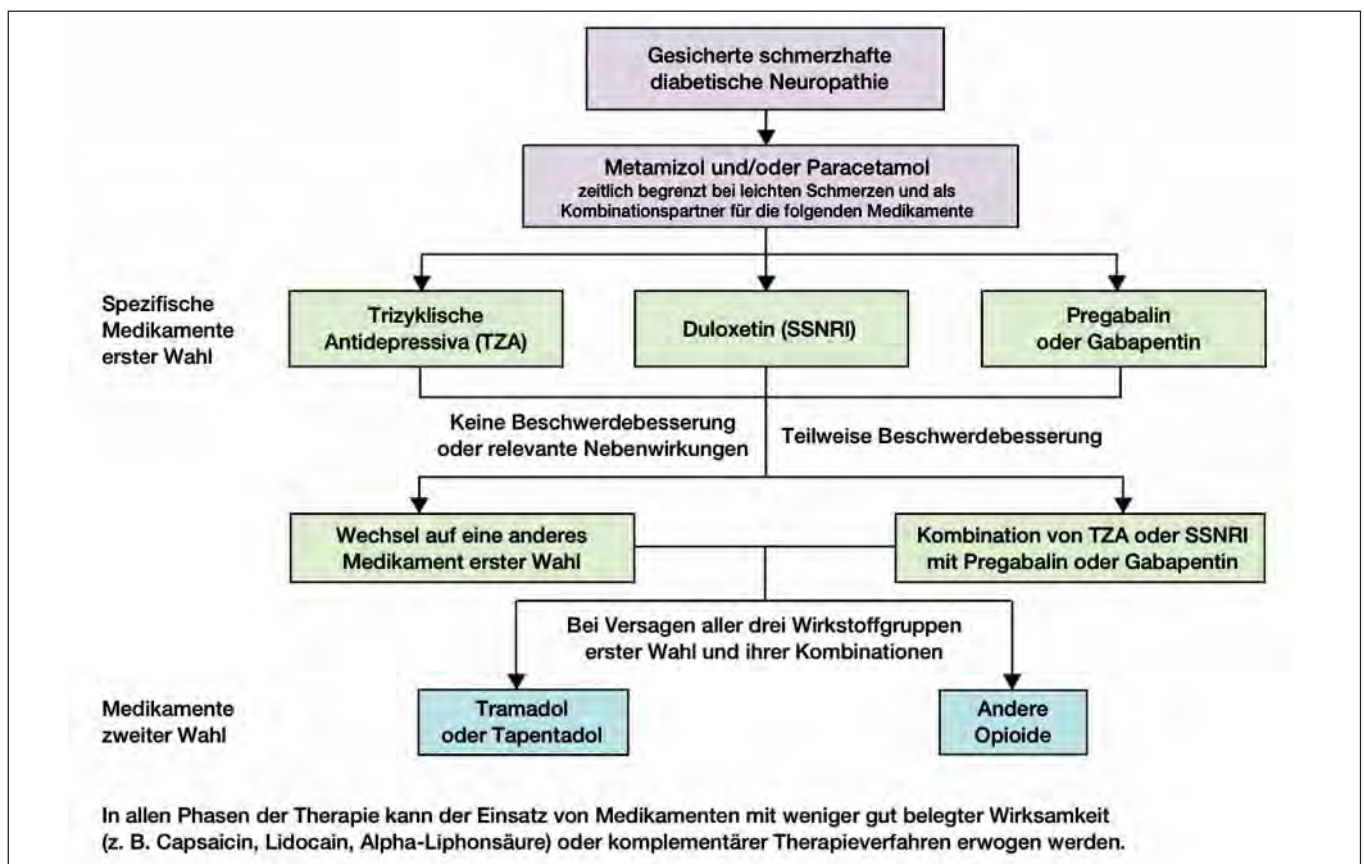


Abbildung 3: Algorithmus zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Mod. nach [1, 3, 11].

Verschiedene nichtmedikamentöse Methoden wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit auf chronische neuropathische Schmerzen untersucht. Dazu zählen elektrische Nervenstimulation (TENS, PENS), externe Muskelstimulation (HTEMS), Hinterstrangstimulation (SCS) und Magnettherapie. Auch alternative Therapieverfahren wurden erprobt, darunter Akupunktur, pflanzliche Wirkstoffe, diätetische Supplementierung und spirituelle Methoden. Die vorliegende wissenschaftliche Evidenz erlaubt keine abschließende Bewertung dieser Behandlungsformen. In individuellen Fällen können sie aber durchaus als komplementäre Therapie versuchsweise zum Einsatz kommen. Allerdings sollte eine effiziente Schmerztherapie dadurch nicht ersetzt oder verzögert werden [65, 66].

■ Relevanz für die Praxis

- Die sensomotorische diabetische Neuropathie hat eine hohe Prävalenz und für die Betroffenen oft schwerwiegende Komplikationen. Die Möglichkeiten der Prävention und kausalen Therapie sind begrenzt.
- Zur symptomatischen Therapie stehen trizyklische Antidepressiva, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin zur Verfügung. Bei leichten neuropathischen Beschwerden sind oft auch Paracetamol und Metamizol wirksam. Fehlen Therapiealternativen, dann können bei starken Schmerzen Opioide eingesetzt werden. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang Tramadol und Tapentadol, die zusätzlich als Monoamin-Wiederaufnahmehemmer wirken. Das Nebenwirkungs- und Abhängigkeitspotenzial der Opioide in der Langzeittherapie darf nicht unterschätzt werden.
- Für andere, pathogenetisch plausible medikamentöse und alternative Therapieformen gibt es keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz. Im Einzelfall können sie aber probatorisch oder unterstützend eingesetzt werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. Version 1.2, 2011. <http://www.versorgungsleitlinien.de>
2. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19.
3. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–34.
4. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi M. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis: Die diabetische Neuropathie. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 33–8.
5. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. *DiaCAN*
6. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al.; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–9.
7. Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and pre-diabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: The KORA F4 Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1141–6.
8. Game F. Choosing life or limb. Improving survival in the multi-complex diabetic foot patient. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 97–100.
9. Rümenapf G, Dentz J, Nagel N, et al. Neue Konzepte zur interdisziplinären Versorgung von Patienten mit neuroischämischen diabetischem Fußsyndrom (DFS). *Gefäßchirurgie* 2012; 17: 327–33.

10. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17 (Suppl 2): 22–7.
11. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 8–14.
12. Ilias W, Kress HG, Abrahamian H, et al. Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Peripherer Diabetischer Polyneuropathie. *Schmerz* 2010; 4: 1–12.
13. Mann JI, Hermansen K, Karamanos B, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 22.
14. Gregory JA, Jolival CG, Goor J, et al. Hypertension-induced peripheral neuropathy and the combined effects of hypertension and diabetes on nerve structure and function in rats. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 561–73.
15. Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, et al. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 257–67.
16. Wong MC, Chung JYW, Wong TKS. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 87.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
18. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005454.
19. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
20. Martin CL. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340–4.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
22. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications for the AC-CORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187–92.
23. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
25. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–96.
27. Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (Suppl 1): 20–9.
28. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, et al. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* 2010; 126: e1168–e1198.
29. Tree-Trakarn T, Pirayavaraporn S, Lertakyanamee J. Topical analgesia for relief of post-circumcision pain. *Anesthesiology* 1987; 67: 395–9.
30. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–e88.
31. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008; 9: 660–74.
32. Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, et al. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006; 23: 1021–4.
33. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9: 6.
34. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–8.
35. Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818–22.
36. Zilliox L, Russell JMW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 143–59.
37. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108: 2–8.
38. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007115.
39. Ormseth MJ, Scholz BA, Boomersshine CS. Duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 343–56.
40. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963–71.
41. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007938.
42. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007076.
43. Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448–54.
44. Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 33.

45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Bundesärztekammer). Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica). Dtsch Arztebl 2011; 108: 183.

46. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol). Double blind crossover trial. Diabetologia 1969; 5: 215–8.

47. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. S Afr Med J 1974; 48: 869–72.

48. Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. Lancet Oncol 2005; 6: 696–704.

49. NN. Metamizol: Die lange und wechselvolle Geschichte eines Analgetikums. Ars Medici 2009; 1: 1–8.

50. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2003; 60: 927–34.

51. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract 2008; 8: 287–313.

52. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pain 2006; 10: 667–76.

53. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011; 27: 151–62.

54. Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. Drugs 2012; 72: 375–93.

55. Sullivan MD, von Korff M, Banta-Green C, et al. Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. Pain 2010; 149: 345–53.

56. Warner EA. Opioids for the treatment of chronic noncancer pain. Am J Med 2012; 125: 1155–61.

57. Maier C. Auch Sucht ist eine Krankheit. Schmerz 2008; 22: 639–43.

58. McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Ther Clin Risk Manag 2011; 7: 377–85.

59. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365–70.

60. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy.

Cochrane Database Syst Rev 2008; (3): CD004573.

61. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 2004; 328: 991.

62. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1663–76.

63. Maier C, Baron R. Ärzte behandeln keine Mittelwerte – sondern Therapieresponder! Schmerz 2012; 26: 5–7.

64. Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. Pain 2010; 150: 439–50.

65. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain. Clin J Pain 2008; 24: 731–3.

66. Bril V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011; 76: 1758–65.

Dr. med. Michel Bührlen

1996–2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 2006 Promotion zum Thema „Miniorgane humaner nasaler Mukosa als Modell zur Evaluierung genotoxischer Effekte von Umweltstoffen in Zielzellen der Karzinogenese“. 2011 Facharzt für Innere Medizin. Seit 2004 Assistenzarzt und seit 2011 Oberarzt in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Notfallzentrum des Klinikums Neuperlach der Städtischen Klinikum München GmbH.



NEU

Lyxumia[®]
lixisenatide

1 x täglich mit prandialer Wirkung

Der ideale Partner

- + für die Therapie mit Basalinsulin^{1) 2)}
- + für die Therapie mit oralen Antidiabetika^{3) 4) 5)}
- + ohne zusätzliches Hypoglykämierisiko^{6) 7)}
- + mit günstigem Effekt auf das Körpergewicht^{1) 2) 3) 5) 7)}



AUSGEZEICHNET MIT DEM
product
design award



2013

SANOFI DIABETES 

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

1) Riddle MC et al. Diabetes Care 2013 36(9):2489-96 (GetGoal-L), 2) Riddle MC et al. Diabetes Care 2013 36(9):2497-503 (GetGoal-Duo 1), 3) Ahren B et al. Diabetes Care 2013 36(9):2543-50 (GetGoal-M), 4) Pinget M et al. Diabetes Obes Metab 2013 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12121. [Epub ahead of print], 5) Ratner RE et al. Diabetologia 2011; 54 (Suppl.1):S317 Abstr. 785, 6) Fonseca VA et al. Diabetes Care 2012 35(6):1225-31 (GetGoal-Mono), 7) Rosenstock J et al. Diabetes Care 2013 36(10):2945-51 (GetGoal-X)

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, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Fachkurzinformation siehe Seite 44

Neue deutsche Leitlinie zum Gestationsdiabetes: Konsequenzen für die Praxis

H. Kleinwechter

Kurzfassung: Die Prävalenz des Gestationsdiabetes (GDM) hat sich in Deutschland in den vergangenen 10 Jahren verdreifacht. Zurzeit betrifft GDM 4,4 % aller Schwangeren, entsprechend 28.200 Fällen pro Jahr. Im Jahr 2011 wurde eine evidenzbasierte Leitlinie publiziert und seit März 2012 sind Screening und Diagnostik auf der Basis von Blutglukose gesetzlich verpflichtend für alle Schwangeren vorgeschrieben. Um die Risiken für die Mütter und ihre Kinder bis zum Ende der Schwangerschaft zu reduzieren, sollen die praktischen Konsequenzen bei der diabetologischen Therapie und geburtshilflichen Überwachung beachtet werden.

Schlüsselwörter: Gestationsdiabetes, deutsche evidenzbasierte Leitlinie, Screening, Diagnostik, Therapie, praktische Konsequenzen

Abstract: New German Guideline on Gestational Diabetes – Practical Consequences.

The prevalence of gestational diabetes (GDM) in Germany has been increasing 3-fold over the past 10 years. Presently, 4.4 % of all pregnant women are affected by GDM, equalling 28,200 cases per year. In 2011, the evidence-based guideline on GDM was published, and since March 2012 blood glucose-based screening and diagnostics are compulsorily stipulated by health

care authorities. To reduce pregnancy outcome risks for the mothers and their children, practical consequences in diabetes management and obstetrical monitoring should be noted. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (4): 16–21.**

Key words: gestational diabetes, German evidence-based guideline, screening, diagnostics, management, practical consequences

■ Einleitung

Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10 German Version 2013: O24.4G) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals mit einem standardisierten 75-g-oGTT in der Schwangerschaft diagnostiziert wird.

Bereits im Jahr 1989 („St.-Vincent-Deklaration“) und nochmals 1999 („GESUNDHEIT21“) wurden Gesundheitsziele für Schwangere mit Diabetes durch die World Health Organization (WHO) Europa formuliert. Die Ergebnisse der Schwangerschaft sollen bis zum Jahr 2020 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um $\frac{1}{3}$ verbessert werden. Schwangerschaften bei GDM sind u. a. belastet durch erhöhte Raten von makrosom geborenen Kindern, Schulterdystokien mit assoziierten Armplexusläsionen und geburtstraumatischen Frakturen, Präeklampsien, peripartalen Depressionen, Sectiogeburten, neonatalen Hypoglykämien und perinatalem Tod [1].

In Deutschland liegen die besten Daten zur Prävalenz aus der Perinatalstatistik vor: Danach meldeten im Jahr 2011 insgesamt 725 Kliniken auf der Basis von 640.000 Geburten 28.200 Fälle, entsprechend einer Prävalenz des GDM von 4,4 %. Es wurden 99,7 % aller erwarteten Geburten erfasst. Die GDM-Prävalenz hat sich in den vergangenen 10 Jahren verdreifacht. GDM ist nach dem deutschen Geburtsjahrgang 2006 ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer Präeklampsie [2].

Die evidenzbasierte S3-Leitlinie zum Gestationsdiabetes wurde unter Beteiligung österreichischer und Schweizer Autoren im August 2011 von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) online und als

Druckversion veröffentlicht [3, 4], gefolgt von einer verkürzten Praxisversion, die jährlich aktualisiert und gedruckt wird [5], und einer Online-Patientinnen-Version [6]. Seit März 2012 sind Screening und Diagnostik auf GDM in Deutschland verpflichtender Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinie. Nicht alle Aspekte der Leitlinie im Vergleich zu den gesetzlichen Vorgaben zur Mutterschaftsvorsorge sind vollständig deckungsgleich. Diese Übersicht stellt als Schwerpunkt die praktischen Aspekte der Leitlinie vor.

■ Screening und Diagnostik

Diabetes-Screening in der Frühschwangerschaft

In der Frühschwangerschaft, d. h. in der Regel zur gynäkologischen Erstvorstellung bei Diagnose der Schwangerschaft, soll auf einen bisher unerkannten manifesten Diabetes gescreent werden. Das Durchschnittsalter der Schwangeren ist in den vergangenen Jahren gestiegen, außerdem sind zunehmend Schwangere aller Altersklassen übergewichtig bis

Tabelle 1: Risikoanalyse auf manifesten Diabetes bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft

- Alter ≥ 45 Jahre
- BMI ≥ 30 kg/m² präkonzeptionell
- Körperliche Inaktivität
- Eltern oder Geschwister mit Diabetes
- Angehörige einer ethnischen Risikopopulation (z. B. Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen)
- Geburt eines Kindes ≥ 4500 g
- GDM in der Vorgeschichte
- Arterielle Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) oder Einnahme von Medikamenten zur Therapie der arteriellen Hypertonie
- Dyslipidämie präkonzeptionell (HDL < 35 mg/l [0,9 mmol/l] und/oder Triglyzeride > 250 mg/dl [2,82 mmol/l])
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Prädiabetes (IGT/IFG/HbA_{1c} $\geq 5,7$ %) bei früherem Test (unabhängig von früherem GDM)
- Andere klinische Zustände, die mit Insulinresistenz assoziiert sind (z. B. Acanthosis nigricans)
- Vorgeschichte mit KHK, pAVK, zerebral-arterieller Durchblutungsstörung
- Einnahme kontrainsulinärer Medikation (z. B. Glukokortikoide)

Eingelangt am 6. Juni 2013; angenommen am 25. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 25. September 2013

Aus dem diabetologikum kiel, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Helmut Kleinwechter, diabetologikum kiel, D-24103 Kiel, Alter Markt 11 & 14; E-Mail: arzt@diabetologikum-kiel.de

Siehe Printversion

Abbildung 1: Flussdiagramm Nüchtern-Glukosekategorien nach erhöhter Gelegenheitsglukose oder erhöhter Nüchternglukose in der Frühschwangerschaft (vor SSW 24). Bei erhöhter Gelegenheitsglukose kann mit einer Zweitmessung der Gelegenheitsglukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) die Diagnose eines manifesten Diabetes bestätigt werden. Nachdruck aus [Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, et al. Praxisleitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diabetologie 2012; 7: S174–S184] mit Genehmigung des Thieme-Verlags.

hin zu extremer Adipositas. Diese Entwicklung erhöht das Risiko für einen Typ-2-Diabetes, der häufig asymptomatisch verläuft und im Mittel 5–7 Jahre unerkant bleibt. In der gynäkologischen Praxis wird anhand einer Risikoliste (Tab. 1) vorgegangen. Liegt mindestens ein Risiko vor, dann wird eine Blutglukosemessung entweder morgens nüchtern oder im Laufe des Tages unabhängig von vorangehenden Mahlzeiten durchgeführt (Gelegenheitsglukose). Die Messungen beziehen sich auf venöses Plasma. Ist die Messung auffällig, dann wird nach erneuter Blutentnahme durch eine Zweitmessung möglichst nüchtern eine Zuordnung getroffen (Abb. 1). So kann in der Frühschwangerschaft bereits ohne einen vollständigen oGTT die Diagnose eines GDM oder eines manifesten Diabetes gesichert werden, abweichend von der eingangs genannten GDM-Definition. Dieses Vorgehen entspricht einem Expertenkonsens der „International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups“ (IADPSG) [7]. Ein HbA_{1c} -Wert eignet sich in der Schwangerschaft nicht zur Diabetes-Diagnostik, da durch Verfälschungen (Anämie, niedrigere Referenzwerte bei Schwangeren) und die geringe Sensitivität eine höhere Rate an falsch-negativen Ergebnissen befürchtet wird.

GDM: Screening und Diagnostik

Liegt kein Risiko vor oder waren die Messungen vor der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) unauffällig, dann erfolgt mit 24 + 0 bis 27 + 6 SSW ein diagnostischer Test auf GDM als 75-g-oGTT unter streng standardisierten Bedingungen zur Reduktion der testeigenen intraindividuellen Variabilität (einzeitiges Vorgehen siehe Tabelle 2). Die diagnostischen Grenzwerte des GDM zeigt Tabelle 3. Ist mindestens einer der aufgeführten Grenzwerte erhöht, so gilt die Diagnose des GDM als gesichert. Die seit März 2012 in Deutschland gültige Mutterschaftsrichtlinie verlangt davon abweichend, dass in diesem Zeitfenster vor dem Diagnostiktest im nichtnüchternen Zustand ein 50-g-Suchtest („glucose challenge test“ [GCT]) durchgeführt werden muss (2-zeitiges Vorgehen). Es wird nur 1×, eine Stunde nach Belastung mit 50 g Glukose in 200 ml Wasser, eine Blutglukosemessung durchgeführt. Das

Tabelle 3: Grenzwerte zur Diagnose des Gestationsdiabetes im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen. Ein erhöhter Wert reicht zur Diagnose eines GDM aus.

Zeitpunkt 24 + 0 bis 27 + 6 SSW	Grenzwerte venöses Plasma (mg/dl)	mmol/l
Nüchtern	≥ 92	5,1
Nach 1 Stunde	≥ 180	10,0
Nach 2 Stunden	≥ 153	8,5

Screening wird als positiv gewertet, wenn der Wert 135 mg/dl (7,5 mmol/l) erreicht oder überschreitet. Nur dann wird ein Diagnosetest angeschlossen. Ein Wert von ≥ 201 mg/dl (11,1 mmol/l) im GCT gilt bereits als GDM, ebenfalls abweichend von der Eingangsdefinition. Der Anteil falsch-negativ gescreenter Schwangerer bei diesem Vorgehen ist nicht genau bekannt, beträgt aber mindestens 10–20 %, ein inhärentes Problem aller Screeningverfahren.

Qualität der Blutglukosemessungen

Für Screening und Diagnostik sind nur Blutglukosemessungen aus venösem Plasma zulässig. Kapilläre Messungen sind nicht mehr zur Diagnostik erlaubt. Deshalb scheiden Handmessgeräte aus – sie dienen der Überwachung eines bekannten Diabetes durch den Patienten selbst. In der Arztpraxis oder Ambulanz verwendete Geräte zur patientennahen Sofortdiagnostik („point-of-care test“ [POCT]) mit Verwendung von Ein-Mal-Reagenzien („unit use“) müssen für Messungen von venösem Vollblut und zur Diagnostik zugelassen sein. Die Umrechnung aus venösem Vollblut erfolgt nach der „In-

Tabelle 2: Standardbedingungen für den 75-g-oGTT

- Keine akute Erkrankung, Fieber, Hyperemesis, ärztlich verordnete Bettruhe
- Keine Einnahme oder parenterale Applikation kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test (z. B. Cortisol, L-Thyroxin, β -Mimetika, Progesteron). Nach Induktion der fetalen Lungenreife mit Betamethason wegen drohender Frühgeburt müssen mindesten 5 Tage nach der letzten Injektion vergangen und die Schwangere zumindest teilmobilisiert sein, bevor der oGTT angesetzt wird.
- Keine Voroperation am oberen Magen-Darm-Trakt (z. B. bariatrische Chirurgie mit malabsorptiven Verfahren) – Alternative: Blutglukose-Einzelmessungen, besonders nüchtern
- Keine außergewöhnliche körperliche Belastung vor dem Test
- Normale individuelle Ess- und Trinkgewohnheiten mit der üblichen Menge an Kohlenhydraten in den letzten 3 Tagen vor dem Test (die Schwangere darf sich nicht durch Ernährungsumstellung, insbesondere Weglassen von Kohlenhydraten, auf den Test vorbereiten)
- Am Vorabend vor dem Test ab 22:00 Uhr Einhalten einer Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden ($\frac{1}{2}$ –1 Glas Leitungswasser darf in dieser Zeit schluckweise getrunken werden)
- Testbeginn am folgenden Morgen nicht vor 06:00 Uhr und nicht nach 09:00 Uhr (tageszeitliche Abhängigkeit der Glukosetoleranz)
- Verwendung von 75 g wasserfreier Glukose in 300 ml Wasser oder ein entsprechendes Oligosaccharidgemisch: Schluckweises Trinken innerhalb von 3–5 Minuten
- Während des Tests soll die Schwangere nahe dem Testlabor sitzen, darf nicht liegen oder sich unnötig bewegen und es sollen keine anderen Untersuchungen in dieser Zeit durchgeführt werden
- Vor dem Test und währenddessen darf nicht geraucht werden

Tabelle 4: Zielwerte für Blutglukose-Selbstkontrollen (Messung mit Handmessgerät). Die mittlere Blutglukose wird aus 3 prä- und 3 postprandialen Werten berechnet.

Zeit	Plasmaäquivalent mg/dl	kapillär mmol/l
Nüchtern, präprandial	< 95	< 5,3
1 h postprandial	< 140	< 7,8
Mittlere Blutglukose (mit Messungen 1 h postprandial)	90–110	5,0–6,1

ternational Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics“ (IFCC) [8] mit einem Faktor von 1,11 (bzw. +11 %). Dies gilt streng genommen für einen Hämatokrit von 43 %. In einem Hämatokritbereich von 24–58 % ist der Fehler bei der Umrechnung höchstens 5 %. Bei größeren Abweichungen des Hämatokrit kann eine Korrekturformel eingesetzt werden:

$$\text{Plasma-Glukose} = \frac{\text{Vollblutglukose}}{1 - 24 \times \text{Hk}}$$

Hilfreich ist der Einsatz eines plasmakalibrierten Messsystems. Zur Frage, ob POCT-Systeme überhaupt zur Diagnostik eingesetzt werden sollen, ist aktuell in der DDG eine heftige Pro- und Kontra-Diskussion im Gange [9, 10].

Bei Laborversand ist zu beachten, dass in den üblicherweise verwendeten Gefäßen mit EDTA und Natriumfluorid (NaF) die Glykolysehemmung erst nach 2 Stunden einsetzt und in dieser Zeit schon vor der eigentlichen Messung die Glukosekonzentration durch erythrozytären Verbrauch *in vitro* im Mittel um 4,5 % vom Ausgangswert abfällt [11]. Inzwischen haben mehrere Hersteller (Sarstedt, Terumo, Karbe) Abnahmegefäße entwickelt, die neben dem Gerinnungshemmer EDTA und dem verzögert wirkenden Glykolysehemmer NaF auch ein Citrat/Citratpuffer-Gemisch enthalten, welches die Glykolyse sofort hemmt.

■ Diabetologische Therapie und Therapiesteuerung

Ärztliches Erstgespräch

Nach Diagnose des GDM ist als erstes ein strukturiertes ärztliches Erstgespräch angezeigt. Zum einen sollen mögliche Ängste der Schwangeren abgemildert, zum anderen die notwendigen Informationen sachlich und vollständig vermittelt werden. Die Schwangere wird erstmals mit der Diagnose „Diabetes“ konfrontiert. Erörtert werden:

- Bedeutung der GDM-Diagnose für Kind und Mutter
- Zeitrahmen der einzuleitenden Maßnahmen und die Struktur der Betreuung
- Ambulante Therapieführung
- Blutglukose-Selbstkontrolle
- Ernährungstherapie
- Körperliche Bewegung
- Indikationen zur Pharmakotherapie (Insulin)
- Risiken des Zigarettenrauchens
- Sorgen und Ängste
- Möglichkeiten der Kontaktaufnahme mit dem Behandlungszentrum

Tabelle 5: Empfohlener Bereich der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach den aktualisierten Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM).

Präkonzeptioneller BMI (kg/m ² lt. WHO)	Gewichtszunahme gesamt in der Schwangerschaft (kg)	Gewichtszunahme/ Woche im 2. und 3. Trimenon* (kg)
< 18,5	12,5–18	0,5–0,6
18,5–24,9	11,5–16	0,4–0,5
25,0–29,9	7–11,5	0,2–0,3
≥ 30	5–9	0,2–0,3

* Hierbei wird von einer Gewichtszunahme von 0,5–2 kg im 1. Trimenon ausgegangen.

Blutglukose-Selbstkontrolle

Die Schwangere wird direkt danach in die Blutglukose-Selbstkontrolle eingewiesen. Dies muss besonders genau durch Fachkräfte erfolgen. Die Messungen begleiten die Schwangere zwar nur für wenige Wochen bis zur Geburt, es werden aber in dieser Zeit therapeutische Konsequenzen aus den selbst gemessenen Ergebnissen gezogen. Es sollten nur Messgeräte zum Einsatz kommen, die eine unabhängige Prüfung nach DIN EN ISO 15197 bestanden haben [12]. Den Schwangeren (und Ärzten) sind die Messtoleranzen häufig unbekannt. So neigen Schwangere dazu, Messungen kurz nacheinander zu wiederholen und zweifeln am Messgerät, wenn die Ergebnisse abweichen. So sind z. B. 3 Messungen von z. B. 100, 90 und 110 mg/dl (5,6, 5,0 und 6,1 mmol/l) direkt nacheinander als identisch zu betrachten, da eine Abweichung von ± 15 mg/dl (0,8 mmol/l) toleriert wird. Die therapeutischen Zielwerte zeigt Tabelle 4.

Ernährungstherapie

Als nächstes erhebt eine geschulte Fachkraft eine strukturierte Ernährungsanamnese, um noch am ersten Vorstellungstag mit der medizinischen Ernährungstherapie zu beginnen. Nur eine mündliche Information bzw. Beratung zur Ernährung oder gar die alleinige Herausgabe von Ernährungsbroschüren reichen nicht aus, denn die Schwangere soll ihr Verhalten hinsichtlich Essen und Trinken verändern können und diese Änderung muss überprüfbar sein, z. B. anhand von Ernährungsprotokollen. Die Schwangere lernt an praktischen Beispielen die Quantifizierung der Kohlenhydrate (KH) nach Kohlenhydrateinheiten (KE), die Einschätzung der Mengen zu den einzelnen Haupt- und Zwischenmahlzeiten und die sinnvolle Verteilung im Tagesablauf. Folgende Details werden trainiert:

- Begrenzung der KH auf 40–50 % der Tagesenergie-Kalorien
- Fettarme Produkte bei präkonzeptioneller Adipositas
- 3 Haupt- und 3 Zwischenmahlzeiten (letzte Mahlzeit ca. 22 Uhr)
- Frühstück mit maximal 30 g KH (3 KE)
- Produkte mit niedrigem glykämischen Index bevorzugen
- Anteil von 30 g Ballaststoffen/Tag anstreben
- Ausreichende Vitamin- und Mineralstoffzufuhr
- Kalorienreduktion um ca. 30 % vom errechneten Tageskalorienbedarf bei präkonzeptioneller Adipositas (1600 kcal/Tag nicht unterschreiten)
- Berücksichtigung von Essgewohnheiten, Tagesrhythmus und sozio-kulturell-religiösem Status

Gewichtsziele

Ein weiteres Ziel ist es, eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zu vermeiden. Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft soll sich an den Empfehlungen des „Institute of Medicine“ (IOM) orientieren (Tab. 5) [13]. Die Schwangeren erhalten ein Wiegeblatt, kontrollieren ihr Gewicht ohne Kleidung 1× wöchentlich selbst und protokollieren dies. So sollte z. B. eine Schwangere mit einem präkonzeptionellen BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bis zur Geburt im Bereich von 5–9 kg zunehmen. Eine anfängliche Gewichtsabnahme von 1–3 kg ist unbedenklich, dagegen ist eine über Wochen anhaltende kontinuierliche Gewichtsabnahme zu vermeiden.

Schulung

Bewährt haben sich Schulungen der Schwangeren individuell und in der Gruppe durch erfahrene sowie psychologisch und pädagogisch besonders versierte Diabetes-Assistentinnen oder -Beraterinnen. Das Erleben in der Gruppe zeigt den Frauen, dass sie mit ihrem GDM nicht alleine dastehen, und hilft, Schuldgefühle abzubauen. Die Schulungen müssen zeitnah und flexibel nach den individuellen Bedürfnissen, z. B. von Migrantinnen, und nach dem Therapieaufwand, z. B. bei Insulintherapie, durchgeführt und angstabbauend gestaltet werden. Da zertifizierte Schulungsprogramme für Schwangere mit GDM nicht existieren, müssen geeignete Elemente aus anderen Schulungsprogrammen sinnvoll zusammengestellt werden. Regelmäßig vermittelt diese diabetesbezogene Schulung auch Inhalte zur allgemeinen Lebensführung in der Schwangerschaft und motiviert insbesondere Raucherinnen, den Zigarettenkonsum einzustellen. Wir beobachten regelmäßig, dass die in der Schwangerschaft vermittelten gesundheitsfördernden Verhaltensregeln dankbar angenommen und lange über die Geburt hinaus beibehalten werden.

Körperliche Bewegung

Bisher unterschätzt und häufig vernachlässigt wurden die positiven Einflüsse ausreichender körperlicher Bewegung oder auch von Fitnessübungen bzw. Sport. Muskularbeit mindert nicht nur das Risiko für einen GDM und verbessert die Belastbarkeit im letzten Drittel der Schwangerschaft und bei der Geburt, sondern reduziert auch die Häufigkeit einer notwendigen Pharmakotherapie mit Insulin. Wird Insulin trotzdem notwendig, kann Sport helfen, die tägliche Insulindosis zu reduzieren. Als einfach umzusetzende effektive Aktivitäten haben sich Ausdauerübungen in Form von zügigem Spazieren gehen über 3 × 30 Minuten pro Woche (Ziel: leichtes Schwitzen und Pulsbeschleunigung) oder Widerstandsübungen als tägliche Übungen mit elastischem Band (Kraftanstrengung in großen Muskelgruppen ohne Bauchmuskelbelastung) bewährt [14]. Mögliche geburtshilfliche Kontraindikationen müssen beachtet werden, gegebenenfalls erfolgt eine individuelle Beratung beim Frauenarzt.

Pharmakotherapie

Können die Stoffwechselziele mit Basismaßnahmen und Blutglukose-Selbstkontrolle nicht erreicht werden, dann ist eine Pharmakotherapie mit Insulin indiziert. Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga sind in Deutschland für die Schwangerschaft nicht zugelassen oder kontraindiziert und bis auf Glibenclamid [15] und Metformin [16] gibt es keine rando-

Siehe Printversion

Abbildung 2: Modifiziertes Zielwertkonzept für mütterliche Blutglukosewerte mit Berücksichtigung des fetalen Abdominalumfangs (AU) und der intrauterinen Wachstumsretardierung („intrauterine growth restriction“ [IUGR]). Wenn die Blutglukosewerte bereits ohne Insulintherapie im Zielbereich liegen, entfällt eine zusätzliche Insulintherapie. Nachdruck aus [Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, et al. Praxisleitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diabetologie 2012; 7: S174–S184] mit Genehmigung des Thieme-Verlags.

misierten Studien. Metformin erscheint gerade bei adipösen Schwangeren mit GDM attraktiv und erfreut sich analog bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und polyzystischem Ovarsyndrom trotz schwacher Evidenz größter Beliebtheit. Beim GDM wurde beobachtet, dass nach Einleiten der Metformin-Therapie im Mittel nach 3 Wochen doch noch fast 50 % der Frauen auf Insulin eingestellt werden mussten, da die Blutglukosewerte nicht zielgerecht lagen. Diese Therapieverzögerung könnte für den Fetus nachteilig sein.

Etwa 20 % der Schwangeren mit GDM benötigen Insulin. In erster Linie wird die Indikation zur Insulintherapie nach den Blutglukose-Selbstkontrollen gestellt: Liegen innerhalb einer Woche > 50 % der Werte oberhalb des Zielbereichs, dann ist Insulin angezeigt. Wenig Aussicht auf einen Erfolg mit Basismaßnahmen bieten Einzelwerte nüchtern > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und Werte von > 162 mg/dl (9 mmol/l) zu jedem sonstigen Zeitpunkt. Insulin soll ausreichend dosiert und möglichst als intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) umgesetzt werden. Die Anfangsdosis beträgt 0,3–0,5 I.E. pro aktuellem kg Körpergewicht. Ist die Schwangere mit einer ICT überfordert, ist auch eine konventionelle Insulintherapie (CT) mit biphasischem Humaninsulin (30 % kurzwirksamer Anteil) möglich. Die Insulintherapie wird ambulant begonnen und überwacht.

Humaninsuline („Neutral Protamin Hagedorn“- [NPH-] Insulin als Basisinsulin und kurzwirksames Humaninsulin) sind die Präparate der Wahl. Sind die postprandialen Spitzen nach spätestens 2 Wochen nicht ausreichend abzusinken, dann kann der Einsatz des kurzwirksamen Insulinanalogons Aspart erwogen werden, bei einer CT auch das biphasische Aspart (30 % kurzwirksamer Anteil) [17]. Mit Glulisin liegen keine

Erfahrungen vor. Lispro ist in jüngster Zeit anlässlich einer Metaanalyse mit einem gegenüber Humaninsulin signifikant erhöhten Makrosomierisiko bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes aufgefallen [18]. Ist NPH-Insulin als Basisinsulin ineffektiv, dann kann der Einsatz von Detemir erwogen werden, welches in einer randomisierten Studie bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes nicht unterlegen war [19, 20]. Für Glargin liegen keine randomisierten Studien vor. Degludec ist für Europa zugelassen, in Deutschland aber noch nicht erhältlich, Erfahrungen mit Schwangeren fehlen. Bei sehr hohem Insulinbedarf, z. B. bei stark adipösen Frauen, kann NPH-Insulin auch 3–4× täglich injiziert werden.

Modifiziertes Zielwertkonzept

Die Insulintherapie wird neben den Blutglukose-Selbstkontrollen zusätzlich nach den Ultraschallmessergebnissen des Fetus gesteuert (modifiziertes Zielwertkonzept). Ultraschallmaße des Fetus sollen ab SSW 24 alle 2–3 Wochen erhoben werden. Hinweise für eine diabetesspezifische Makrosomie sind ein Abdominalumfang (AU) des Fetus oberhalb der 75. Perzentile nach Gestationsalter bei gleichzeitig abweichendem Wachstum von Kopfumfang (KU) und Femur (asymmetrisches bzw. dysproportionales Wachstum). Das Verhältnis KU/AU sinkt bei dysproportionalem Wachstum auf einen Wert $< 0,9$ – $1,0$. Wird eine fetale Makrosomie dokumentiert, dann sollen die Zielwerte gesenkt werden, wird dagegen eine fetale Retardierung mit einem AU < 10 . Perzentile diagnostiziert und ergeben sich Hinweise auf eine Plazentainsuffizienz, dann sind die Zielwerte anzuheben. Fetale Wachstumsmaße sollen möglichst immer zeitnah mit Blutglukoseergebnissen der Mutter in Beziehung gesetzt werden (Abb. 2).

Geburtshilfliche Überwachung

Bei den Schwangeren mit GDM werden neben den biometrischen Ultraschalluntersuchungen weitere Kontrollen, wie Nackentransparenzmessung, Fehlbildungsschall, Dopplersonographie und Kardiotokographie nur nach sonst üblichen Indikationen durchgeführt. Besonders zu berücksichtigen sind erhöhte Präeklampsie- und Fehlbildungsrisiken bei adipösen Schwangeren. Bei drohender Frühgeburt vor SSW 34 können strenge Bettruhe, Tokolyse mit einem β -Mimetikum und i.m.-Injektion des Glukokortikoids Betamethason zur fetalen Lungenreifeinduktion zu erheblicher Blutglukosedekompensation führen. Zur i.v.-Tokolyse wird daher heute der stoffwechselneutrale Oxytocinantagonist Atosiban als Therapie der Wahl angesehen, p.o. kommt zunehmend der Kalziumantagonist Nifedipin *off label* zum Einsatz.

Die Geburt wird für alle Schwangeren mit GDM in einer Klinik mit integrierter Kinderklinik empfohlen, für insulinbehandelte Frauen ist ein Perinatalzentrum Level 1 oder 2 gesetzlich vorgeschrieben. Damit sollen eine optimale Primärversorgung des Neugeborenen gewährleistet und risikoreiche Sekundärtransporte mit dem Baby-Notarztwagen oder Hubschrauber von der Peripherie in ein Zentrum vermieden werden. Innerhalb von 7 Tagen vor dem errechneten Entbindungstermin wird per Ultraschall das Geburtsgewicht geschätzt und ab einem Schätzwert von 4500 g soll mit der Schwangeren eine primäre Sectio wegen des erhöhten Schulterdystokie-Risikos diskutiert werden. Unter der Geburt sollen die Blutglukosewerte bis zur Durchtrennung der Nabel-

schnur zwischen 80–130 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l) gehalten werden, stündliche Kontrollen sind nur bei Insulintherapie erforderlich. Bei diesen Fällen wird zusätzlich am 2. Tag postpartal ein Blutglukose-Tagesprofil erstellt und bei persistierend diabetischer Stoffwechsellaage umgehend der Diabetologe informiert. Bei diätetisch behandelten Schwangeren sind weder unter der Geburt noch postpartal Blutglukosekontrollen erforderlich.

Auf die umfassend gesundheitsfördernden Effekte des Stillens soll schon während der Schwangerschaft durch eine fachgerechte Stillberatung eingegangen werden. Mütter nach einem GDM, besonders solche mit einer Adipositas, stillen seltener und kürzer als gesunde Mütter und haben mehr Stillkomplikationen. Diese Zielgruppe soll daher besonders motiviert und gefördert werden.

Nachsorge

Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM entwickeln innerhalb von 8–10 Jahren in ca. 50 % einen manifesten Diabetes mellitus, meist handelt es sich um einen Typ-2-Diabetes. Daher gehört ein 75-g-oGTT 6–12 Wochen postpartal – unabhängig vom Stillen – zum Betreuungskonzept des GDM unverzichtbar hinzu. Nur eine Messung der Nüchternglukose oder allein des HbA_{1c} ist nicht ausreichend. Wird eine gestörte Glukosetoleranz diagnostiziert, so kann eine intensive Lebensstilintervention innerhalb von 3 Jahren eine Diabetes-Manifestation um 50 % reduzieren [21]. Ein besonders hohes postpartales Diabetes-Risiko von 80 % schon im ersten Jahr nach GDM haben Frauen mit positiven Inselzell-Autoantikörpern (Anti-GAD, -IA2, -ICA, -ZnT8) [22, 23]. Eine Antikörperbestimmung wird bei Frauen mit Insulintherapie und einem präkonzeptionellen BMI < 30 kg/m² empfohlen.

Frauen mit GDM haben im Vergleich zu glukosetoleranten Schwangeren ein deutlich erhöhtes Risiko für eine postpartale Depression, besonders wenn sie aus einem sozial schwachen Milieu stammen [24]. Zum Screening auf eine Depression ist der in deutscher Sprache erhältliche Befindlichkeitsbogen Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) geeignet. Ein Summenwert von mindestens 10 Punkten ist hinweisend auf eine Depression. In diesem Fall wird eine weitere fachspezifische Diagnostik empfohlen, um zeitnah eine psychiatrische/psychotherapeutische Therapie zu beginnen. Bei Indikation zur stationären Therapie sollte eine Einrichtung mit der Möglichkeit einer gemeinsamen Aufnahme von Mutter und Kind gewählt werden.

■ Zukunftsperspektive

Es wird vermutet, dass die neuen Kriterien zur GDM-Diagnostik nach der IADPSG die Prävalenz des GDM deutlich ansteigen lassen [25]. Außerdem ist der Anteil der diagnostischen Blutglukosewerte nüchtern, nach 1 und 2 Stunden regional sehr unterschiedlich, sodass unter Umständen abweichende Screeningstrategien auf GDM eingesetzt werden könnten [26, 27], um eine Überdiagnostik zu vermeiden. Zu den genannten Fragen sind regionale Erhebungen zur Prävalenz des GDM und zu den Therapieeffekten dringend erforderlich.

Relevanz für die Praxis

Gestationsdiabetes gehört heute in den Industrienationen zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Screening und Diagnostik erfolgen durch Blutglukosemessungen im venösen Plasma. Durch eine rechtzeitige Diagnostik des GDM, das Umsetzen von therapeutischen Basismaßnahmen und eine individualisierte Therapiesteuerung, gegebenenfalls mit Einsatz von Insulin, können – bei Fokussierung auf Risikofälle – der Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft für die Mütter und ihre Neugeborenen signifikant verbessert werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Diabetologen, Geburtshelfern, Hebammen und Neonatologen ist entscheidend. Die Leitlinie hilft bei der Orientierung im Einzelfall.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Crowther C, Hiller E, Moss J, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86.
2. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, et al. Gestational diabetes and preeclampsia – Similar risk factor profiles? *Eur J Hum Dev* 2012; 88: 179–84.
3. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf [gesehen 31.05.2013].
4. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Diabetologie* 2011; 6: 290–328.
5. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, et al. Praxisleitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Diabetologie* 2012; 7: S174–S184.
6. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Patientenleitlinien/GDM_Patienten_LL_END_2012_04_17.pdf [gesehen 31.05.2013].
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–82.
8. D'Orazio P, Burnett R, Fogh-Andersen N, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem* 2005; 51: 1573–6.
9. Kleinwechter H. POCT zur Diabetes-Diagnostik mit Blutglukose – PRO. *Diabetologie* 2012; 7: 387–9.
10. Kerner W. POCT zur Diabetes-Diagnostik mit Blutglukose – KONTRA. *Diabetologie* 2012; 7: 390–1.
11. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil T, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55: 1019–21.
12. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. DIN EN ISO 15197. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus (ISO 15197:2003). Beuth, Berlin, 2004.
13. Institut of Medicine (IOM). Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines.

The National Academies Press, Washington, DC, 2009.

14. De Barros M, Lopes M, Francisco R, et al. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 556.e1–e6.
15. Langer O, Conway DL, Berkus M, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134–8.
16. Rowan J, Hague W, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003–15.
17. Balaji V, Balaji M, Alexander C, et al. Premixed insulin aspart (BAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 529–32.
18. González Blanco C, Ballesteros A, Saladich I, et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 907–11.
19. Mathiesen E, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2012–7.
20. Hod M, Mathiesen E, Jovanovic L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 [Epub ahead of print].
21. Ratner R, Christophi CA, Metzger B, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774–9.
22. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, et al. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1997; 46: 1459–67.
23. Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M, et al. Prevalence of zinc transporter 8 antibodies in gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29: e436–e439.
24. Kozhimannil K, Pereira M, Harlow B. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA* 2009; 301: 842–7.
25. Kleinwechter H. Deutsche Leitlinie Gestationsdiabetes – von den Studien zur praktischen Anwendung. Eine kritische Standortbestimmung der überarbeiteten Leitlinie, die im August 2011 erschienen ist. *Diabetes Stoffw Herz* 2011; 20: 317–26.
26. Kalter-Leibovici O, Freedman L, Olmer L, et al. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Critical appraisal of the new International Association of Diabetes Study Group recommendations on a national level. *Diabetes Care* 2012; 35: 1894–6.
27. Zhu W, Yang H. Diagnosis of gestational diabetes mellitus in China. *Diabetes Care* 2013; 36: e76.

Dr. med. Helmut Kleinwechter

1972–1979 Studium der Humanmedizin und Psychologie an den Universitäten Bonn und Kiel. 1992 Promotion zum Thema „Kontinuierliche subkutane Insulininfusion mit externen tragbaren Dosierpumpen – Stoffwechselergebnisse und Risiken bei 65 Patienten mit Diabetes mellitus“. 1986 Facharzt für Innere Medizin, 1995 Diabetologe DDG, 2006 Zusatzbezeichnung „Diabetologie“. 1980–1993 Ausbildung und Tätigkeit als Oberarzt am Kreiskrankenhaus Eckernförde (Leiter der Diabetes-Schulung und -Ambulanz) und der 3. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel. Seit 1993 niedergelassen in einer Diabetes-Schwerpunktpraxis. 2000–2010 Sprecher der AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG, 2003–2013 Koordinator der evidenzbasierten S3-Leitlinien „Diabetes und Schwangerschaft“ und „Gestationsdiabetes“ von DDG und DGGG.



Die sitzende Lebensweise: Ein metabolisch riskantes Verhalten? Wartet der Diabetes im Stuhl?

W. Schlicht¹, J. Bucksch²

Kurzfassung: Inaktivität ist ein gesundheitlich riskantes Verhalten. Sie wird in der einschlägigen Literatur als das Verfehlen eines Mindestvolumens von körperlicher Aktivität definiert, das mit 150 Minuten moderat intensiver bzw. 75 Minuten hoch intensiver Beanspruchung pro Woche erreicht wird. Mit überzeugender Evidenz ist nachgewiesen, dass selbst geringere körperliche Aktivitäten das Risiko des vorzeitigen Versterbens und der kardiometabolischen Morbidität senken. Seit einiger Zeit wird nun vermutet, dass das in den industrialisierten Gesellschaften stattdessen weit verbreitete dauerhafte Sitzen ein von der Inaktivität unabhängiges Risiko darstellt. Die „Sedentariness“, also sitzende Lebensweise, ist ein Verhalten, das durch einen minimalen Energieaufwand auffällt. Im vorliegenden Übersichtsbeitrag werden die vorhandenen Befunde zur riskanten Wirkung des Sitzens auf den Diabetes und die Mortalität referiert. Sedentariness steigert die Inzidenz des Typ-2-Diabetes und ist sowohl mit der ursachenunspezifischen als auch mit der spezifischen kardiometabolischen Mortalität assoziiert. Die Pathophysiologie ist nicht geklärt. Vermutungen zielen auf eine verminderte Ausschüttung der Lipoproteinlipase, eine darauffolgende verminderte Verwertung der Gluko-

se und auf inflammatorische Prozesse. Aufgrund der konsistent geführten Nachweise des risiko-
steigernden Effekts der sitzenden Lebensweise sowie eines mittlerweile nachgewiesenen protektiven Effekts gering intensiver körperlicher Aktivitäten wird aus der Perspektive der Public-Health-Forschung dafür plädiert, das dauerhafte Sitzen zu adressieren und eine wiederkehrende Unterbrechung des Sitzens zu empfehlen.

Schlüsselwörter: Sedentariness, metabolisches Risiko, Diabetes, Mortalität

Abstract: Does Type-2 Diabetes Sit in a Chair?

In the scientific literature, inactivity is defined as missing at least 150 minutes per week with moderate or 75 minutes with highly intense physical activity, respectively. The role of sedentariness has been recently discussed. In industrialized countries, sedentariness is a widespread phenomenon. The question is whether this behaviour causes an independent health-detrimental risk. There is convincing evidence that physical activity even in a light intensity reduces the risk of premature death and cardio-metabolic morbidity. Inactivity is by contrast a risk-enhancing

behaviour. Despite these evident facts most people in industrialized countries spend most of their time sitting. Sedentariness is defined as sitting with only a very small amount of energy expenditure. This review summarizes what is known about the health-detrimental effects of a sedentary lifestyle. It shows that sedentariness is an independent risk for the incidence of type-2 diabetes and for all-cause and cardio-metabolic mortality. The underlying pathophysiological mechanisms explaining these effects are not fully understood. Preliminary findings and promising hypotheses focus on an impaired segregation of lipoprotein lipase, impaired glucose tolerance, and inflammatory processes. Because there is by now consistent evidence that sedentariness increases and that light-intense physical activity reduces the risk for mortality and metabolic morbidity, public health recommendations should address this behaviour besides inactivity. Breaks in sedentary time should be done as often as possible to avoid longer sitting periods. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (4): 22–5.**

Key words: sedentariness, metabolic risk, type-2 diabetes, mortality

■ Einleitung

Die im Untertitel des Beitrags formulierte Frage, ob der Typ-2-Diabetes im Stuhl wartet, wird in einem jüngst erschienen Artikel von Solomon und Thyfault [1] als Behauptung formuliert: „*Type 2 diabetes sits in a chair*“. Konstatiert wird damit, dass eine sitzende Lebensweise ein Risiko für die metabolische Gesundheit darstellt.

Warum aber sollte Sitzen riskant sein, wenn die betroffenen Personen ansonsten im Alltag körperlich aktiv sind oder sie während ihrer Freizeit zum Ausgleich Sport treiben? Riskant wäre Sitzen nur dann, wenn es ein eigenständiges gesundheitliches Risiko markierte, wenn also die Zeit, die im Tagesverlauf sitzend verbracht wird, mit Mortalität und Morbidität und pathophysiologisch metabolischen Markern (beispielsweise Plasmaglukose, Triacylglycerol etc.) assoziiert ist.

Da beispielsweise auch beim Radfahren oder auch im Ruderboot oder bei einigen Übungen an einer Kraftmaschine gesessen wird, alle diese Aktivitäten aber mit guter Evidenz das Risiko kardialer und metabolischer Erkrankungen und die Gesamt- und spezifische Mortalität senken, ist das Sitzen offenbar nicht *per se* riskant [2]. Riskant wird es dann – so die Annahme, die in diesem Beitrag weiter verfolgt wird –, wenn es mit einem niedrigen Aufwand an energetischer Beanspruchung einhergeht. Das ist der Fall beim Fernsehen während der Freizeit, bei der Bildschirmarbeit, beim Surfen im Internet oder auch beim Lesen. Eine Studie mit 25 erwachsenen afrikanischstämmigen US-Amerikanern hat gezeigt, dass bei allen genannten Aktivitäten pro Stunde 1 kcal pro kg Körpergewicht an Energie aufgewendet wurde [3].

Diese Größenordnung entspricht in Metabolischen Einheiten (MET) ausgedrückt einem Wert von 1 und somit in etwa dem Grundumsatz, der beim Sitzen in Ruhe benötigt wird. Von Ainsworth et al. [4] wurde MET als Maß zur Beurteilung der absoluten Intensität an körperlicher Aktivität vorgeschlagen. MET ist inzwischen international gebräuchlich. 1 MET steht für einen Sauerstoffbedarf von $3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ oder einem Energieaufwand $1 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$. Sitzen, das 1 bis zu 1,5 MET erfordert, wird per Konvention in der einschlägigen Literatur als Fachbegriff *sedentariness* bezeichnet [5]. Im Deutschen ist Sedentariness treffend mit dem Begriff der sit-

Eingelangt am 27. Mai 2013; angenommen am 8. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus dem ¹Lehrstuhl Sport- und Gesundheitswissenschaften, Universität Stuttgart, und dem ²WHO Collaborating Centre for Child and Adolescent Health Promotion, Universität Bielefeld, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. phil. Wolfgang Schlicht, Institut für Sport- und Bewegungswissenschaft, Universität Stuttgart, D-70569 Stuttgart, Nobelstraße 15; E-Mail: wolfgang.schlicht@inspo.uni-stuttgart.de

zenden Lebensweise übersetzt. Zur Abgrenzung von sitzender Lebensweise und verschiedenen Intensitätsgraden der körperlichen Aktivität siehe Abbildung 1.

Inzwischen zeigen einige Arbeiten, dass Erwachsene vor allem in den industriell hochentwickelten Staaten mehr als die Hälfte ihres Tages (im oben genannten Sinne) sitzend verbringen [6, 7]. In Österreich sitzen 8,9 % der Bevölkerung > 6 Stunden pro Tag (95%-CI: 6,3–9,8). Damit sitzen sie im Ländervergleich länger als der Median der Gesamtgruppe und sie meiden gleichzeitig während ihrer Freizeit körperliche Aktivitäten. Die „führende“ europäische Nation bei der Sitzdauer in der Prävalenzstudie von Bauman et al. [7] war Portugal. Nahezu ¼ der dort befragten 1000 erwachsenen Personen gab an, > 6 Stunden pro Tag zu sitzen und in der Freizeit körperlich inaktiv zu sein. Die Ergebnisse basieren auf Selbstreportdaten, die im Vergleich zu objektiven Messverfahren wie der Akzelerometrie eine mindere Reliabilität aufweisen. Mit Beschleunigungsmessgeräten ermittelte Sitzzeiten liegen weitaus höher, bei > 8 Stunden [8, 9]. Sie sind verlässlicher, weil sie unabhängig vom Erinnerungsvermögen der Probanden erfasst wurden.

Riskieren diese Personen damit ihre Gesundheit oder verkürzen sie damit gar ihr Leben? Einen ersten indirekten (aber nicht kausalen) Hinweis auf die Antwort erhält man, wenn man die Verteilung der Sitzdauer nach Teilgruppen des Studienkollektivs ordnet. Demnach hatten in [7] adipöse Männer eine um 50 % erhöhte Chance, zu der Gruppe der sitzenden und inaktiven Personen zu gehören (OR = 1,53; 95%-CI: 1,22–1,93). Auch bei den befragten Frauen waren die adipösen unter ihnen häufiger in der Gruppe der sitzenden und inaktiven Personen zu finden (OR = 1,53; 95%-CI: 1,25–1,88). Gleichzeitig ist gut belegt, dass Adipositas ein signifikantes Risiko für Typ-2-Diabetes ist [10].

Methodisches Vorgehen

Im Folgenden werden die vorhandenen Erkenntnisse für das metabolische Risiko der Sedentariness narrativ referiert. Dazu wurde in den einschlägigen Datenbanken (u. a. PubMed) mit den Stichworten „sedent*“, „sit* AND cardio-metabolic risk“, „diabetes“ recherchiert. Weitere Sekundärquellen wie die Website des „Sedentary Behavior Research Network“ (<http://www.sedentarybehaviour.org/>) wurden ebenfalls für die Recherche genutzt. Die meisten der folgenden Aussagen beziehen sich auf systematische Reviews oder Metaanalysen experimenteller, quasi-experimenteller und prospektiver Kohortenstudien.

Ergebnisse

Etwa Mitte des vorigen Jahrzehnts erschienen die ersten Arbeiten, die auf einen riskanten Effekt der sitzenden Lebensweise hingewiesen haben und in deren Folge Owen et al. [11] fragten: „*Too much sitting: a novel and important predictor of chronic disease risk?*“ Die Autoren waren seinerzeit nach Durchsicht der bis dahin verfügbaren Studien der Auffassung, dass von Sedentariness ein erhöhtes gesundheitliches Risiko ausgeht. Interessanterweise bezog sich bereits Morris mit der Pionierstudie zur Epidemiologie der körperlichen Aktivität auf das Sitzen. Er verglich seinerzeit die Inzidenz kardialer Ereignisse zwischen Busfahrern und den Busbegleitern, die in den Doppelstockbussen von London die Fahrkarten kontrol-



Abbildung 1: Energetischer Aufwand für Sedentariness und ausgesuchte Aktivitätsintensitäten. GU: Grundumsatz, approximativ $1 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ oder 1 MET.

lierten und verkauften. Schon dort ergab die Auswertung, dass die (sitzenden) Busfahrer ein deutlich höheres Risiko hatten. Inzwischen liegen mehrere systematische Übersichtsarbeiten vor, die übereinstimmend schlussfolgern, dass sedentariness das Risiko sowohl der Gesamt- und der kardialen Mortalität als auch der Inzidenz des Typ-2-Diabetes erhöht [12–14]. Thorp et al. [12] integrierten in ihre Analyse 48 Arbeiten, die Sedentariness – oft operationalisiert als Dauer des erinnerten Fernsehkonsums während der Freizeit – gemessen haben. Proper et al. [13] integrierten 19 Arbeiten nach strengerer Aus- und Einschlusskriterien. Studien mit einer minderen methodischen Qualität wurden von den Analysen ausgeschlossen, etwa weil sie nicht sachgerecht über ihr Studiendesign oder ihre Stichprobe informierten.

Beide Übersichtsarbeiten urteilen übereinstimmend, dass Sedentariness das Risiko für die (Gesamt- und kardiovaskuläre) Mortalität signifikant erhöht. Sie stellen auch und übereinstimmend fest, dass mit längerdauerndem Sitzen das Risiko für Diabetes steigt. Bei diesem Befund überrascht, dass der Effekt nicht durch typische „prädiabetische“ Risiken (Übergewicht, hoher Körperfettanteil, Insulinresistenz) moderiert scheint. Für diese Risikofaktoren war die Assoziation laut der beiden systematischen Übersichtsarbeiten zur sitzenden Lebensweise bislang nicht eindeutig belegt. Der Zusammenhang zu gewichtsbezogenen Endpunkten (zum Beispiel zum Körpergewicht oder Hüftumfang) wurde in den beiden Analysen seinerzeit noch mehrdeutig beurteilt [12, 13]. Andere Metaanalysen erweitern aber bis heute die Datenbasis. Edwardson et al. [14] finden für die sitzende Lebensweise eine Assoziation zum metabolischen Syndrom (OR: 1,73; 95%-CI: 1,55–1,94). Wegen des korrelativen Studiendesigns der Originalarbeiten, die in diese Metaanalyse integriert wurden, ist aber auch eine inverse Wirkrichtung denkbar: Übergewicht könnte also die Dauer der sitzenden Verhaltensweisen erhöht haben. Eine Arbeitsgruppe um Ekelund findet auch tatsächlich Belege für die bidirektionale Beziehung von Sedentariness und Übergewicht [15, 16].

Grontved und Hu [17] finden bedeutsame Assoziationen zwischen der Dauer des Fernsehkonsums und der Inzidenz des Typ-2-Diabetes, der kardiovaskulären Morbidität und der Gesamtsterblichkeit. Von den prospektiven Kohortenstudien, die zwischen 1970 und 2011 veröffentlicht und in die Metaanalyse integriert wurden, hatten je 4 den Zusammenhang zum Typ-2-Diabetes ($n = 175.938$) und zu kardiovaskulären

Ereignissen ($n = 34.253$) untersucht. Drei berichteten zur Gesamtsterblichkeit ($n = 26.509$). Mit jeder Ausdehnung des täglichen Fernsehkonsums um 2 Stunden betrug das gepoolte relative Risiko 1,20 (95%-CI: 1,14–1,27) für den Diabetes, 1,15 (1,06–1,23) für kardiovaskuläre Ereignisse und 1,13 (1,07–1,18) für die Gesamtsterblichkeit.

In *Diabetologia* [18] wurde gezeigt, dass typische glykämische Marker (Plasmaplukose und Triacylglycerol) durch das Sitzen beeinflusst werden. Daten aus 2 Studien, in denen es um die Prävention des Diabetes ging, wurden in diese Arbeit einbezogen. Sie zeigen eine lineare Assoziation zwischen der Dauer der Sedentariness, gemessen mit Akzelerometern, und der Plasmaplukose ($\beta_{\text{standardisiert}} = 0,220$; $p = 0,001$) sowie dem Triacylglycerol ($\beta_{\text{standardisiert}} = 0,206$; $p = 0,001$). Ebenfalls in *Diabetologia* zeigte eine Metaanalyse von Wilmot et al. [19], dass Sedentariness in allen Studien, die dort integriert wurden, mit der Inzidenz des Typ-2-Diabetes assoziiert war. Das gepoolte relative Risiko betrug hier 2,12 (CI: 1,61–2,78). Damit erhöht sich das Risiko für eine Diabetes-Erkrankung im Vergleich zu jenen Personen, die nur kurz, und jener die am längsten ohne substanziellen Energieaufwand saßen, um mehr als das Doppelte. Über die Befunde weiterer Arbeiten berichten die Autoren dieses Beitrags an anderer Stelle [20] ausführlicher.

■ Diskussion des Forschungsstandes

Das gesundheitliche Risiko der sitzenden Lebensweise ist also konsistent belegt. Aber ist das Risiko tatsächlich der sitzenden Lebensweise zuzuschreiben oder sitzt die Forschung hier einem Artefakt auf? Wenn nämlich Sedentariness nichts anderes ist als die extreme Ausprägung von Inaktivität, dann läge gar kein gesondertes Risiko vor. Die Wirkung ginge dann auf das Konto der Inaktivität.

In epidemiologischen Arbeiten wird die Unabhängigkeit eines Effekts über Adjustierungen, Interaktionsterme oder „Auspartialisierungen“ getestet. So wird geprüft, ob der risiko-steigernde Effekt erhalten bleibt, wenn der gleichzeitige Einfluss der Inaktivität statistisch modelliert wird. Ist dies der Fall, kann von 2 unabhängigen Effekten ausgegangen werden.

In vielen der in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Originalarbeiten blieb der Effekt auch tatsächlich dann noch bestehen, wenn das aktive Verhalten der Personen statistisch kontrolliert wurde. Das gilt auch für die „gepoolten“ Effektschätzer der Metaanalysen, die sich allesamt aus den adjustierten multivariaten Modellen errechneten. Die Autoren sehen die relative Unabhängigkeit des sitzenden Verhaltens von der körperlichen Inaktivität denn auch als konsistent erwiesen an.

Neben diesem auf der Stärke des statistischen Zusammenhangs beruhenden Sachverhalt gibt es noch ein zweites Argument für den Nachweis eines gesonderten Risikos. Das ist die plausible Annahme, basierend auf naiven Beobachtungen, dass Sedentariness und Inaktivität zwar korrelieren, aber nicht ein und dasselbe Konstrukt sind. Dazu gibt es zusätzlich wissenschaftliche Belege [21]. Darauf basierend haben die

Autoren dieses Beitrags in [20] Fälle konstruiert, die zeigen sollen, dass eine Person einerseits eine extreme sitzende Lebensweise pflegen und gleichzeitig hoch aktiv sein kann. Das ist etwa der Fall, wenn eine Person während des gesamten beruflichen Alltags sitzt, ihre Freizeit dann aber zu extensivem Sporttreiben nutzt. Auch ist der Fall einer Person zu beobachten, die das derzeit empfohlene Mindestvolumen an körperlicher Aktivität verfehlt, das für Erwachsene mit 150 Minuten moderater oder 75 Minuten hoch intensiver Aktivität pro Woche angegeben wird. Sie ist damit nach der geltenden Konvention körperlich inaktiv. Dieselbe Person könnte aber während ihres Alltags und gegebenenfalls sogar in der Freizeit unentwegt „auf den Beinen“ sein, hin und her rennen und lange Zeit stehen. Wir können nach den vorliegenden Daten annehmen, dass die gesundheitlichen Risiken für verschiedene Kombinationen von Sedentariness und Aktivität differieren. Wir müssen davon ausgehen, dass Sedentariness unabhängig von der Inaktivität gesundheitlich riskant ist.

■ Der vermutliche Wirkmechanismus

Welcher Mechanismus führt zum Diabetes und/oder zum vorzeitigen Versterben? Hier sind wir noch weitgehend auf Vermutungen angewiesen, die aus ersten experimentellen Studien mit kleinen Stichproben genährt werden, sich in ihrer Gesamtheit aber inzwischen zu plausiblen Hypothesen formen. Beteiligt sind der Stoffwechsel und das immunologische System. Abschließend geklärt ist die Ätiologie aber bislang nicht.

In Arbeiten, die Personen dazu veranlassen, ihr Volumen an körperlicher Aktivität, auch das gering intensive Volumen, aus experimentellen Gründen zu reduzieren, stiegen glykämische (Risiko-) Marker postprandial an [1, 22]. Das geschah bereits nach nur 3 Tagen, also deutlich bevor sich das Körpergewicht, die Fettverteilung (abdominales Fett) oder die körperliche Leistungsfähigkeit der Personen verändert haben konnte. Andere Arbeiten (auch mit bettlägerigen Personen) bestätigen den beobachteten Effekt (z. B. [23]).

Die bislang bekannten (patho-) physiologischen Mechanismen der Sedentariness haben Hamilton und Owen [24] referiert. Kurz zusammengefasst im Folgenden nur die wesentlichen Erkenntnisse: Im Zentrum der Überlegungen steht das Enzym Lipoproteinlipase. Es ist Teil des Fettstoffwechsels [25] und wird während des Sitzens in seiner Produktion in den großen Muskelgruppen offenbar gehemmt. Fehlt Lipoproteinlipase, dann wird der Triglyzeridstoffwechsel beeinträchtigt. Das wiederum führt zu einer erhöhten Konzentration der Triglyzeride und zu einem verringerten Spiegel des High-Density-Lipoprotein im Blut. Auf diesem Wege erhöht sich mittel- und langfristig das kardiovaskuläre Risiko. Bedeutsam für die Diabetes-Inzidenz ist, dass die Blutglukose reduziert aufgespaltet wird und der Blutzuckerspiegel ansteigt.

Warum die Enzymproduktion selbst bei gering intensiven Aktivitäten (zum Beispiel Stehen) nicht gehemmt wird, ist nicht vollständig geklärt. Ein Grund könnte sein, dass im Sitzen – anders als im Stehen – kaum Muskelkontraktionen stattfinden. Während Phasen der Immobilität ist auch die Insulinausschüttung beeinträchtigt. Auch das immunologische System ist durch Sedentariness auf der zellulären Ebene der Mar-

ker der Endothelfunktion (wie das Intercellular Adhesion Molecule-1, das Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule 1, L-Selectin und E-Selectin) beeinflusst [24]. Alle Marker sind an inflammatorischen Prozessen beteiligt, für die ein kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen ist [25, 26]. Als weitere Ursachen für die risikosteigernden Effekte der Sedentariess sind spezifische genetische Dispositionen (das Allel „T“ des „TCF7L2“-Gens) in der Diskussion [19].

■ Konsequenzen für die Praxis der Prävention und Gesundheitsförderung

Die Botschaft, dass jegliches Volumen an körperlicher Aktivität das Risiko von Erkrankungen wie das des Typ-2-Diabetes verhindert, ist nicht wirklich neu. Die Befunde dazu sind von hoher Evidenz [2].

Einheitlich empfehlen auch Gesundheitsorganisationen wie das American College of Sports Medicine, die Centers for Disease Control and Prevention oder die WHO gesunden erwachsenen Personen, wöchentlich 150 Minuten in moderate oder 75 Minuten in hoch intensive Belastung zu investieren [27]. Selbst gering intensive Aktivitäten sind wirksam. So konnten Levine et al. in einer viel zitierten Laborstudie zeigen, dass Umhergehen in einer Geschwindigkeit von 1,6 km/h den Energieaufwand um 150 % gegenüber dem Ruheumsatz steigert [28]. Auch Healy konnte mit ihrer Arbeitsgruppe wiederholt nachweisen, dass das Unterbrechen von Sitzzeiten den Energiebedarf substantiell steigert (u. a. [29]) und Dunstan et al. [30] zeigten, dass sich dadurch die postprandial gemessenen metabolischen Marker positiv verändern.

Die Schlussfolgerung ist naheliegend: Neben der gängigen Public-Health-Empfehlung (150 bzw. 75 Min./Woche) sollten Gesundheitsförderer empfehlen, das Sitzen wenn immer möglich kurzzeitig zu unterbrechen, stattdessen zu stehen oder einige Schritte umherzugehen. Insgesamt sollte die Alltagsaktivität nachhaltig erhöht werden, um Stoffwechselprozesse zu intensivieren, bevor sie entgleisen.

■ Relevanz für die Praxis

Für die Praxis der Gesundheitsförderung ist die Erkenntnis bedeutsam, dass vom geringen Energiebedarf des Sitzens ein eigenständiges gesundheitliches Risiko ausgeht. Empfehlungen für einen risikoärmeren Lebensstil, wie sie in der primär- und sekundärpräventiven Betreuung von adipösen, prädiabetischen oder auch kardial gefährdeten Personen typisch sind, sollten neben der Aktivitätssteigerung auch die Reduktion der Sitzzeiten ansprechen. Bereits kurze (mehrminütige) Unterbrechungen des Sitzens und gering intensive Aktivitäten reduzieren gesundheitliche Risiken.

■ Interessenkonflikt

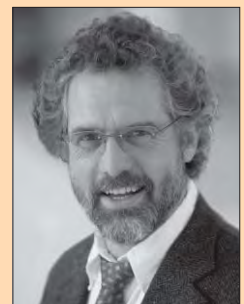
Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Solomon TPJ, Thyfault JP. Type 2 diabetes sits in a chair. *Diab Obes Metab* 2013; 15: 987–92.
- Powell KA, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health. What kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Pub Health* 2011; 32: 349–65.
- Newton RL, Hogmei H, Zderic T, et al. The energy expenditure of sedentary behavior: A whole room calorimeter study. *PLoS One* 2013; 8: 1–6.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (Suppl): S498–S504.
- <http://www.sedentarybehaviour.org/>
- Varo JJ, Martínez-González MA, de Irala-Estévez J, et al. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 138–46.
- Bauman A, Ainsworth BE, Sallis JF, et al.; IPS Group. The descriptive epidemiology of sitting. A 20-country comparison using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Am J Prev Med* 2011; 41: 216–27.
- Healy GN, Clark BK, Winkler EA, et al. Measurement of adults' sedentary time in population-based studies. *Am J Prev Med* 2011; 41: 216–27.
- Hagstromer M, Troiano RP, Sjostrom M, et al. Levels and patterns of objectively assessed physical activity – a comparison between Sweden and the United States. *Am J Epidemiol* 2010; 15: 1055–64.
- Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diab Care* 2007; 30: 744–52.
- Owen N, Bauman A, Brown W. Too much sitting: a novel and important predictor of chronic disease risk? *Br J Sports Med* 2009; 43: 81–3.
- Thorpe AA, Owen N, Neuhaus M, et al. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. *Am J Prev Med* 2011; 41: 207–15.
- Proper KI, Singh AS, van Mechelen W, et al. Sedentary behaviors and health outcomes among adults: a systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med* 2011; 40: 174–82.
- Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e34916.
- Ekelund U, Luan J, Sherar LB, et al. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA* 2012; 307: 704–12.
- Ekelund U, Brage S, Besson H, et al. Time spent being sedentary and weight gain in healthy adults: reverse or bidirectional causality? *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 612–7.
- Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2448–55.
- Henson J, Yates T, Biddle SJH, et al. Associations of objectively measured sedentary behaviour and physical activity with markers of cardiometabolic health. *Diabetologia* 2013; 56: 1012–20.
- Wilmot EG, Edwardson CE, Achana FA, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012; 55: 2895–05.
- Bucksch J, Schlicht W. Sitzende Lebensweise als ein gesundheitlich riskantes Verhalten. *Dt Zs Sportmed* (im Druck).
- Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F. The evolving definition of "sedentary". *Exerc Sport Sci Rev* 2008; 36: 173–8.
- Mikus CR, Oberlin DJ, Libla JL, et al. Lowering physical activity impairs glycemic control in healthy volunteers. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 225–31.
- Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1034–40.
- Hamilton MT, Owen N. Sedentary behavior and inactivity physiology. In: Bouchard C, Blair SN, Haskell W (eds). *Physical Activity and Health*. Human Kinetics, Champaign, 2012; 53–68.
- Owen N, Healy GN, Matthews CE, et al. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38: 105–13.
- Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Healy GN, et al. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkers in adolescents. *J Pediatr* 2012; 160: 104.e2–110.e2.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Advisory Guidelines Committee report: 2008*. US Dept of Health and Human Services, Washington, DC, 2008.
- Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1451–4.
- Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, et al. Breaks in sedentary time. Beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008; 31: 661–8.
- Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, et al. Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. *Diab Care* 2012; 35: 976–83.

Univ.-Prof. Dr. phil. Wolfgang Schlicht

Studium der Sport- und Politikwissenschaft an der Universität Gießen; Promotion zum Dr. phil. an der Universität Gießen; Habilitation und Venia legendi für Sportwissenschaft an der Universität Kiel; Inhaber des Lehrstuhls für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Universität Stuttgart; Direktor der Master Online Akademie der Universität Stuttgart.



Medikamenteninduzierte Störungen des Glukosestoffwechsels

S. Kaser, C. Röss

Kurzfassung: Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt weltweit dramatisch zu, entsprechend stark steigt auch die Inzidenz von Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 (DM2), arterieller Hypertonie oder Dyslipidämie. Doch nicht nur Lebensstil und andere Umweltfaktoren beeinflussen den Glukosestoffwechsel negativ, auch zahlreiche Medikamente können entweder zu manifestem Diabetes mellitus oder zumindest zu einer Störung der Glukosehomöostase führen. Dazu zählen nicht nur Glukokortikoide, die vor allem bei rheumatologischen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden, Immunsuppressiva und Proteasehemmer, sondern auch weit verbreitete Medikamen-

te wie verschiedene Antihypertensiva oder Antipsychotika. In der folgenden Übersicht werden Medikamente mit diabetogenem Potenzial mit Schwerpunkt auf häufig eingesetzte Therapeutika zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Glukosestoffwechsel, diabetogenes Potenzial, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, Statine, Antihypertensiva, Antipsychotika

Abstract: Drug-Induced Disturbances of Glucose Homeostasis. Overweight and obesity are highly prevalent worldwide leading to increasing rates of type-2 diabetes, hypertension,

and dyslipidemia. Lifestyle and other environmental factors might contribute to increasing rates of metabolic diseases. Actually, several frequently used drugs including glucocorticoids, several antihypertensive medications, antipsychotics, and even frequently used statins are considered to potentially negatively affect glucose homeostasis. This review summarizes potential harmful metabolic effects of several commonly used drugs. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (4): 26–8**

Key words: glucose homeostasis, metabolic effect, glucocorticoids, statins, protease inhibitors, antihypertensive medication, antipsychotics

■ Einleitung

In Tabelle 1 sind Medikamente zusammengefasst, die angeschuldigt werden, negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel auszuüben. Im Weiteren wird auf häufig eingesetzte Substanzklassen hinsichtlich verantwortlicher Pathomechanismen (soweit bekannt) und klinischer Daten im Detail eingegangen.

■ Glukokortikoide

Therapien mit hochdosierten systemischen Glukokortikoiden vor allem bei rheumatologischen Erkrankungen oder Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen führen bekanntermaßen häufig zu Gewichtszunahme und Steroiddiabetes. Pathophysiologisch erklärt sich die Verschlechterung der glykämischen Kontrolle durch eine akut auftretende periphere Insulinresistenz, die wiederum durch eine Reduktion im oxidativen und nichtoxidativen Glukosestoffwechsel gekennzeichnet ist [1, 2]. Zudem zeigten Studien, dass eine hochdosierte systemische Glukokortikoidtherapie mit einer gesteigerten endogenen Glukoseproduktion und einer hepatischen Insulinresistenz einhergeht [3, 4]. Abgesehen von der Insulinresistenz kommt es auch zu Veränderungen in der Betazellfunktion, was letztendlich eine verminderte Insulinsekretion bedingt [5, 6]. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass nicht nur langanhaltende Therapien mit hochdosierten systemischen Glukokortikoiden, sondern bereits eine mehrtägige Therapie mit niedrigdosiertem Steroid (Prednisolon 6 mg) zu einer Zunahme der endogenen Gluko-

seproduktion, peripheren Insulinresistenz und Beeinträchtigung der Betazellfunktion führt [7].

■ Statine

Seit den Ergebnissen des „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“- (JUPITER-) Trial [8] werden Statine angeschuldigt, das Diabetes-Risiko zu erhöhen. In der angesprochenen Studie waren sowohl höhere HbA_{1c}-Werte als auch eine vermehrte Diabetes-Inzidenz („new-onset diabetes“ [NOD]) in der mit Statin behandelten Gruppe aufgefallen. Viele Studien deuten inzwischen darauf hin, dass es sich nicht um eine spezifische Nebenwirkung von Rosuvastatin, sondern vielmehr um einen Klasseneffekt handeln dürfte. Das Diabetes-Risiko unter Statintherapie ist abhängig von Dosis und Therapiedauer, hochpotenten Statinen dürfte entsprechend auch ein höheres Risiko zukommen (Review siehe [9]). Mechanistisch scheinen dabei mehrere Faktoren sowohl Insulinsensitivität als auch -sekretion betreffend eine wichtige Rolle zu spielen. Statine beeinflussen nicht nur wichtige Transkriptionsfaktoren der Adipozytendifferenzierung, sondern haben auch direkten Einfluss auf den Insulin-Signaltransduktionsweg. Durch letzteren kommt es zu einer verminderten Translokation von Glukosetransporterproteinen (GLUT4) in die Zellmembran und damit zu einer verminderten

Tabelle 1: Medikamente mit diabetogenem Potenzial

- Glukokortikoide
- Orale Kontrazeptiva
- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Sirolimus, Cyclosporin)
- HIV-Proteasehemmer
- Thiaziddiuretika (hochdosiert)
- Antipsychotika
- GnRH- (Gonadotropin-Releasing Hormone-) Agonisten
- Betablocker
- Clonidin
- Pentamidin

Eingelangt am 7. Juni 2013; angenommen am 8. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Susanne Kaser, Universitätsklinik für Innere Medizin I (Stoffwechselerkrankungen, Pulmologie, Infektiologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Angiologie), Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: susanne.kaser@i-med.ac.at

ten peripheren Aufnahme von Glukose. Zudem können Statine auch den Adipozytokinmetabolismus negativ modulieren. In der Betazelle vermindern Statine dosisabhängig durch Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase die Konzentration an Polyisoprenoid-Gruppen und CoQ10, was wiederum zu einer reduzierten Exozytose von Insulingranula und einer verminderten mitochondrialen ATP-Synthese führen kann (Review siehe [9]). Zudem wurden Interaktionen mit dem spannungsabhängigen Kalziumkanal und entsprechend dem Ca^{2+} -Influx in die Betazellen beschrieben. Letztere Mechanismen scheinen vor allem für lipophile Statine zuzutreffen.

Trotz dieser potenziell diabetogenen Wirkung von hochpotenten Statinen konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen ein stark positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt werden. Preiss et al. errechneten in einer Metaanalyse ein um 12 % erhöhtes NOD-Risiko für hochpotente Statine im Vergleich zu niedriger potenten Statinen. Gleichzeitig führten aber hochpotente Statine zu einer 16%igen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen [10]. Ergänzende Auswertungen des JUPITER-Trial als Primärpräventionsstudie zeigten, dass eine hochdosierte Statintherapie bei Patienten mit hohem Diabetes-Risiko (Prädiabetes, Metabolisches Syndrom, Adipositas) den primären Endpunkt (Myokardinfarkt, Apoplex, arterielle Revaskularisation, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, kardiovaskulärer Tod) um 39 % und die Gesamtmortalität um 17 % senken konnte, gleichzeitig wurde die NOD-Prävalenz um 28 % erhöht. Bei Patienten ohne vorbestehendes Diabetes-Risiko kam es zu einer 52%igen Reduktion des primären Endpunkts und einer 22%igen Reduktion der Gesamtmortalität, die Diabetes-Prävalenz wurde in dieser Gruppe nicht erhöht [11]. Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass hochpotente Statine nur bei Patienten mit deutlich erhöhtem Diabetes-Risiko die Diabetes-Prävalenz erhöhen bzw. zu einer früheren Manifestation des Diabetes führen, der Nutzen von hochpotenten Statinen verbunden mit einer effizienten LDL-C-Senkung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisrate und Mortalität scheint aber auf jeden Fall zu überwiegen und rechtfertigt daher absolut den Einsatz von hochpotenten Statinen auch in Diabetes-Risikogruppen.

■ Psychotrope Substanzen

Morbidität und Mortalität von psychiatrischen Patienten sind im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Dies gilt insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle. Zurückzuführen ist dies neben Umweltfaktoren betreffend Ernährung, Nikotinkonsum und Bewegung auch teils auf metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika (Review siehe [12]). Einige Wirkstoffe aus der Gruppe der so genannten Antipsychotika der zweiten Generation führen zu signifikanter Gewichtszunahme und erhöhen zudem das Diabetes-Risiko. Dies trifft vor allem auf die häufig verwendeten Präparate Olanzapin und Clozapin zu. Risperidon und Quetiapin wurden in einigen Studien ebenso mit einer Gewichtszunahme assoziiert, das diabetogene Potenzial dieser Substanzen ist jedoch noch nicht endgültig geklärt und scheint zumindest verglichen mit Olanzapin und Clozapin deutlich geringer zu sein. Im Vergleich zu den genannten Substanzen gelten Aripiprazol, Amisulprid und Ziprasidon als metabolisch deutlich günstiger [12].

Verschiedene Mechanismen werden für die teilweise ungünstigen metabolischen Effekte von Antipsychotika verantwortlich gemacht. Dazu zählen zentralnervöse Effekte auf den Serotonin- (5-HT_{2c} -) Rezeptor, Dopamin- (D_2 -) Rezeptor und den Histamin- (H_1 -, H_3 -) Rezeptor ebenso wie direkte Interferenzen mit dem Insulinsignaltransduktionsweg und die Beeinflussung des Leptinstoffwechsels [12].

Zwischen Depression und Diabetes besteht eine enge reziproke Assoziation, wobei die Ursachen hierfür nicht vollständig geklärt sind. Der enge Zusammenhang zwischen Übergewicht, Depression und erhöhtem Diabetes-Risiko macht es auch schwierig, eine mögliche diabetogene Wirkung von Antidepressiva in klinischen Studien vom natürlichen Krankheitsverlauf und dem damit verbundenen erhöhten Diabetes-Risiko zu differenzieren. Entsprechend liegen auch teils kontroverielle Daten zu den metabolischen Effekten von Antidepressiva vor. Eine weitere Schwierigkeit in dieser Differenzierung besteht darin, dass eine erfolgreiche antidepressive Therapie auch meist mit einer metabolisch günstigen Lebensstilmodifikation verbunden ist [12]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist, mögliche Auswirkungen auf die Glukosehomöostase sind jedoch unklar [13, 14]. Im Gegensatz dazu konnte für Bupropion, einen selektiven Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ein positiver Effekt hinsichtlich des Körpergewichts bei Diabetikern gezeigt werden, der auch mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle einherging [15]. Unter den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern („selective serotonin reuptake inhibitor“ [SSRI]) zeigen sich große Unterschiede, was Effekte auf Körpergewicht und Glukosestoffwechsel betrifft. Für Fluoxetin konnten günstige metabolische Wirkungen verbunden mit Gewichtsabnahme gezeigt werden [16, 17], während Langzeitbehandlungen mit Paroxetin und Fluvoxamin mit einem erhöhten Diabetes-Risiko einherzugehen scheinen [18]. Nicht konklusiv ist die Datenlage hinsichtlich möglicher metabolischer Effekte für den Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin [19, 20]. Studien über mögliche Effekte von trizyklischen Antidepressiva auf den Glukosestoffwechsel erbrachten neutrale, ebenso wie metabolisch ungünstige Ergebnisse [21–23].

■ Immunsuppressiva

Mehr als die Hälfte aller Patienten weist nach einer Lebertransplantation Kriterien des Metabolischen Syndroms auf, etwa nur die Hälfte davon erfüllte die Kriterien bereits vor der Transplantation [24]. Nach der Transplantation liegt die Diabetes-Prävalenz bei 30–40 %. Von klinischer Bedeutung ist das insofern, als kardiovaskuläre Ereignisse neben Infektionen und Malignomen inzwischen eine bedeutende Todesursache bei lebertransplantierten Patienten darstellen [25]. Der so genannte „new-onset diabetes“ tritt typischerweise innerhalb der ersten Wochen und zum Teil in transienter Form nach der Transplantation auf, die Prävalenz liegt bei 26 %. Als Risikofaktoren gelten neben einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) unter anderem auch eine Tacrolimus- und hochdosierte Methylprednisolon-Bolustherapie [26]. Pathophysiologisch spielen sowohl eine verminderte Insulinsekretion infolge einer verschlechterten Betazellfunktion als auch eine

reduzierte periphere Glukoseaufnahme wesentliche Rollen. Calcineurin-Inhibitoren (insbesondere Tacrolimus) sowie Glukokortikoide verschlechtern die periphere Glukoseaufnahme und supprimieren gleichzeitig die Betazellfunktion. mTOR-Inhibitoren wiederum zeigen eine negative Wirkung auf die Betazellproliferation und verringern dadurch ebenso die Insulinsekretion (Review siehe [24]).

Betablocker, Thiaziddiuretika

Hypertonie ist häufig mit Prädiabetes/Diabetes, Dyslipidämie und Übergewicht im Sinne eines Metabolischen Syndroms vergesellschaftet. Entsprechend bedeutend wäre bei diesen Patienten, alle potenziell diabetogenen Pharmaka zu meiden. Häufig muss jedoch im Rahmen der antihypertensiven Therapie auf Thiaziddiuretika und Betablocker zurückgegriffen werden, die zumindest teilweise ungünstige metabolische Effekte aufweisen. Hochdosierte Thiaziddiuretika führen durch einen Kaliumverlust zu einer verminderten Insulinsekretion, wobei dieser Effekt nach Kaliumsubstitution reversibel ist (Review siehe [27]). Die Ursachen der potenziell diabetogenen Wirkung von Betablockern sind nicht vollständig geklärt, wobei die Effekte auf das sympathische Nervensystem direkten Einfluss auf die Betazellfunktion zu haben scheinen [27]. Im Gegensatz zu den „klassischen“ Betablockern weisen Betablocker mit vasodilatatorischer Eigenschaft (Carvedilol, Nebivolol) keine ungünstigen Effekte auf den Glukosestoffwechsel auf [28]. Die negativen Effekte von Thiaziddiuretika und klassischen Betablockern wurden in einer so genannten Netzwerk-Metaanalyse, in die > 140.000 Patienten eingeschlossen wurden, auch in einem klinischen Setting bestätigt. Es zeigte sich, dass Angiotensin-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer ebenso wie Kalziumantagonisten mit einem verminderten Diabetes-Risiko einhergehen, während im Vergleich zu Placebo die Diabetes-Inzidenz unter Thiaziddiuretika- oder Betablockertherapie erhöht war [29].

Relevanz für die Praxis

Viele, häufig verwendete Medikamente begünstigen die Entstehung von Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes, dazu zählen Glukokortikoide und psychotrope Substanzen ebenso wie Immunsuppressiva und verschiedene Antihypertensiva. Vor allem bei Risikopatienten mit metabolischem Syndrom gilt es daher, den therapeutischen Nutzen mit möglichen Risiken abzuwägen und gegebenenfalls diese Patienten hinsichtlich metabolischer Nebenwirkungen zu überwachen.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

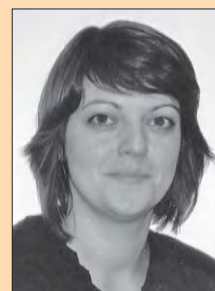
1. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131–8.
2. Tappy L, Randin D, Vollenweider P, et al. Mechanisms of dexamethasone-induced

- insulin resistance in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1063–9.
3. Dirlwanger M, Schneider PH, Paquot N, et al. Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 2000; 19: 29–34.
4. Nicod N, Giusti V, Besse C, et al. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes Res* 2003; 11: 625–31.

5. Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 100: 2094–8.
6. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 729–35.
7. Petersen CJ, Mangelndorf BL, Jenkins AB, et al. Effects of low-dose prednisolone on hepatic and peripheral insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal adiposity in patients with inflammatory rheumatologic disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 2822–9.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
9. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, et al. PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3869–77.
10. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
11. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–71.
12. Röss C, Tschoner A, Kaser S, et al. Psychotropic drugs and diabetes. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 531–42.
13. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 421–4.
14. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 2006; 29: 170.
15. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, et al. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007; 30: 459–66.
16. Gray DS, Fujioka K, Devine W, et al. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (Suppl 4): S67–S72.
17. Maheux P, Ducros F, Bourque J, et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 97–102.
18. Andersohn F, Schade R, Suissa S, et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 591–8.
19. Kraus T, Haack M, Schulz A, et al. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 220–5.
20. Harrison CL, Ferrier N, Young AH. Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 200–4.
21. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1259–72.
22. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 157–68.
23. Kopf D, Westphal S, Luley CW, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 527–31.
24. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010; 53: 199–206.
25. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420–7.
26. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010; 89: 1134–40.
27. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 2001; 286: 1945–8.
28. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1819–25.
29. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.

PD Dr. med. Susanne Kaser

Studium der Humanmedizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Allgemeinnere Medizin, Innsbruck. 2006 Habilitation im Fach Innere Medizin, Additivfachärztin für Endokrinologie und Stoffwechsel. Derzeit Stv. Direktorin der Universitätsklinik für Innere Medizin I (Endokrinologie, Gastroenterologie und Stoffwechsel), Medizinische Universität Innsbruck.



Dr. med. Claudia-Anna Röss

2007 Promotion an der Medizinischen Universität Innsbruck, Österreich. Seit 2008 Teilnahme am PhD-Programm „Molecular Cell Biology“ der Medizinischen Universität Innsbruck. Seit 2011 Arzt in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin im Department I, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck.

Krafttraining bei älteren „frail“ Personen

A. Kapan¹, S. Haider¹, E. Luger¹, C. Lackinger², T. E. Dorner¹

Kurzfassung: Aufgrund der demographischen Entwicklung in den westlichen Industrieländern kann bei einem Ausbleiben adäquater Präventionsmaßnahmen davon ausgegangen werden, dass in Österreich im Jahr 2050 356.000 gebrechliche („frail“) und 1,5 Millionen Personen mit Vorstufen erwartet werden können. Im Alter von 50–70 Jahren kann auch bei gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität die Muskelkraft um bis zu 30 % nachlassen. Für den Erhalt der Mobilität und um dem Muskelabbau entgegenzuwirken nimmt das körperliche Training, vor al-

lem das Krafttraining, einen wichtigen Stellenwert ein.

Schlüsselwörter: Muskelkraft, „Frailty“, Sarkopenie, Krafttraining

Abstract: Strength Training in Elderly Frail Persons. Based on demographic trends in western industrial countries it can be assumed that by the year 2050, 356,000 frail and 1.5 million pre-frail persons are expected to be living

in Austria without appropriate prevention. In general, people between the age of 50 and 70 years lose around 30 % of their muscle strength – even with healthy nutrition and physical activity. To counteract for the preservation of mobility physical training, in particularly strength training, takes on an important aspect. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (4): 29–32.**

Key words: muscle strength, frailty, sarcopenia, resistance training

■ Einleitung

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird der Anteil an alten Menschen in Österreich in den kommenden Jahrzehnten spürbar zunehmen. In der Annahme, dass Menschen älter werden, weil sie gesünder sind, liegt ein Trugschluss – das Lebensalter steigt vielmehr, weil chronische Krankheiten heutzutage besser behandelt werden können. Laut aktuellen Studien sind 10,8 % der Österreicher > 65 Jahre gebrechlich („frail“) und 40,7 % werden als „pre-frail“ eingestuft. Basierend auf diesen Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass im Jahr 2050 356.000 „frail“ und 1,5 Millionen „pre-frail“ Personen erwartet werden können [1]. „Frailty“ ist ein geriatrisches Syndrom, das aus einer Kombination der Faktoren Sarkopenie (altersassoziierter Muskelabbau), Malnutrition (Unter- oder Überernährung), chronische Entzündung, niedriger Aktivitätslevel und allgemeine Erschöpfung besteht [2]. Diese Erkrankung geht mit einem erhöhten Risiko für den Verlust von Selbstständigkeit und Autonomie einher. Es kommt zu allgemeinen Einbußen der Lebensqualität, erhöhtem Sturzrisiko, vermehrten Krankenhauseinweisungen und Aufnahmen in Pflegeheimen bis hin zu erhöhter Sterblichkeit [3]. Durch eine Kombination aus Ernährungs- und Bewegungsintervention können diese negativen Auswirkungen positiv beeinflusst werden [4]. In dieser Übersicht werden die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Eignung des Krafttrainings für „frail“ Personen diskutiert, sowie die Effekte und Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

■ „Frailty“

Das Syndrom „Frailty“ kann durch verschiedene Faktoren (physisch, psychologisch und soziologisch) verursacht werden, wodurch es eine höhere Bedeutung gegenüber dem 1-dimensionalen Ansatz der Sarkopenie hat. Durch die Verringerung der körperlichen Aktivität kommt es zu einer Abnahme

der Gesamtenergiebilanz, welche wiederum zu einem reduzierten Kalorienbedarf, Appetitmangel und somit zur chronischen Mangelernährung führt. Diese wiederum begünstigt die Entstehung der Sarkopenie [2]. Aufgrund der ähnlichen Pathogenese ist es schwierig, im fortgeschrittenen Alter „Frailty“ von Sarkopenie zu unterscheiden [5]. Neben den genannten physischen Faktoren spielen die psychosozialen Faktoren wie z. B. kognitive Abbauprozesse oder Depression eine wichtige Rolle bei der Entstehung von „Frailty“. Durch eine herabgesetzte physische Leistungsfähigkeit kann das Risiko, eine Depression zu entwickeln, erhöht sein, wohingegen depressive Symptome als Vorhersagefaktor für eine verringerte physische Leistung dienen können [6].

Mittlerweile wurden verschiedene Instrumente für die Diagnose des „Frailty“-Syndroms entwickelt. Eines der am häufigsten angewendeten Instrumente zur Bestimmung von „Frailty“ ist ein Instrument, das in der Cardiovascular Health Study eingesetzt (CHS Frailty Index) und basierend auf den Kriterien von Fried et al. erarbeitet wurde [2]. Die Validität und der Vorhersagewert für negative Outcomes (Stürze, Krankenhauseinweisungen, Behinderungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens [ADL] und der Mobilität sowie Mortalität) wurden in vielen Studien belegt [7–9].

Der CHS Frailty Index beinhaltet 5 Charakteristika von „Frailty“, wobei jedes dieser 5 mit je 1 Punkt zu einem Gesamtscore addiert wird:

1. Ungewollter Gewichtsverlust > 5 kg/Jahr
 2. Allgemeine Erschöpfung
 3. Schwäche, d. h. Abnahme der groben Kraft
 4. Langsame Gehgeschwindigkeit
 5. Niedriger physischer Aktivitätslevel
- Auswertung: 0: nicht „frail“; 1–2: „pre-frail“; ab 3: „frail“ [2].

■ Sarkopenie

Ein Schlüsselfaktor in der Entstehung von „Frailty“ ist Sarkopenie, also ein ausgeprägter Verlust an Muskelmasse und -kraft, der mit steigendem Lebensalter in zunehmender Ausprägung beobachtet wird [10]. Ab dem 40. Lebensjahr kommt es zu einem Muskelmasseverlust von 5 % pro Dekade [11]. Im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede ist erwiesen, dass Frauen wesentlich schneller von Sarkopenie betroffen sind als

Eingelangt am 4. Juli 2013; angenommen nach Revision am 19. August 2013; Pre-Publishing Online am 24. September 2013

Aus dem ¹Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien; der ²Sportunion Österreich, Wien

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. PD Dr. med. Thomas Dorner, MPH, Abteilung für Allgemein- und Familienmedizin, Kinderspitalgasse 15/1, A-1090 Wien; E-Mail: thomas.dorner@meduniwien.ac.at

gleichaltrige Männer. Die Ursache hierfür liegt in der unterschiedlichen Körperzusammensetzung der beiden Geschlechter, die in erster Linie auf die physiologisch geringere Muskelmasse der Frau zurückzuführen ist [2]. Allerdings ist der Verlust dementsprechend höher, da Männer relativ zur Körpermasse mehr Muskelmasse aufweisen [12]. Des Weiteren gibt es beim Abbau der Muskelmasse hinsichtlich der Muskelfasern Unterschiede: So zeigt sich, dass hauptsächlich die schnellen („fast twitch“ [FT]) Typ-2-Muskelfasern abgebaut werden (vor allem der unteren Extremität) [13]. Diese schnellen Skelettmuskelfasern (FT-Fasern) sind vor allem an schnellkräftigen und intensiven Muskelarbeiten beteiligt (z. B. Gewichtheben). Die langsamen ST-Fasern („slow twitch“) oder Typ-1-Fasern sind hingegen eher in die Muskelarbeit mit geringer Intensität involviert (z. B. Ausdaueraktivitäten) [14].

Durch die geringere Kraftentwicklung pro Muskeleinheit kommt es zu einer verminderten Arbeitsleistung pro Zeiteinheit, schnellerer Erschöpfung sowie zu eingeschränkter Mobilität (Sturz- und Frakturrisiko). Ebenfalls kann die Bewältigung von Krankheiten durch eine verminderte Muskulatur beeinträchtigt werden, da das Proteinreservoir als wesentliche Quelle der Energieproduktion dient und Baustoffe für Abwehr- und Regenerationsprozesse liefert [15].

Als Ursachen für Sarkopenie können die Reduzierung anabol wirksamer Hormone wie Testosteron, Insulin-like Growth Factor und Growth Hormone genannt werden. Ebenso tragen aber auch Ernährungsfaktoren wie Mangel an Proteinen oder Vitamin D zur Entstehung von Sarkopenie bei [16]. Zudem zeigt sich laut Bauer et al. ein Zusammenhang zwischen dem Spiegel bestimmter Zytokine und der Muskelmasse. So kann bei einer Zunahme proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α), welche zur Hemmung der Muskelproteinsynthese und Steigerung der Proteolyse beitragen, eine Verbindung zu niedriger Muskelmasse und Sarkopenie hergestellt werden [17]. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass Sarkopenie nicht unbedingt mit einem verminderten Body-Mass-Index (BMI) einhergehen muss. Der BMI kann demnach normale oder erhöhte Werte aufweisen, da die Fettmasse die Anzeichen eines Muskelschwundes verschleiert und ein guter Ernährungszustand vorgetäuscht werden kann [18]. So haben ca. 20 % der > 80-jährigen Männer mit einem BMI von 27 kg/m² eine Sarkopenie [19].

■ Krafttraining: Evidenz aus der Literatur

Wie schon erwähnt spielt körperliches Training, vor allem Krafttraining, im klinischen Bild von „Frailty“ eine große Rolle, indem sich die physischen Funktionen verbessern und die altersassoziierte „Frailty“ reduziert wird. Das Krafttraining hat viele positive Auswirkungen auf unterschiedliche Bereiche, welche sich in der Entwicklung positiv auswirken können:

- Wirksame Intervention gegen Sarkopenie
- Steigerung der muskulären Ausdauerfähigkeit
- Verbesserung des Blutdrucks
- Verminderung der Insulinresistenz
- Verminderung des Körperfetts (vor allem des intraabdominalen Fettgewebes)
- Steigerung des Grundumsatzes

- Verhinderung des Verlusts an Knochenmasse und -dichte
- Sturzprophylaxe
- Schmerzreduktion bei Arthrosen [20, 21]

Des Weiteren weist de Souto Barreto [22] auf folgende Effekte hin:

- Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten
- Steigerung des Energieniveaus
- Höhere Ganggeschwindigkeit
- Steigerung der Muskelkraft und -masse
- Positive Auswirkungen auf Stimmung, Angst und Depression
- Verbesserung in der Körperzusammensetzung

Bezüglich der Trainingsart und -intensität gibt es jedoch deutliche Unterschiede auf die Effekte der Skelettmuskulatur: So haben Seynnes et al. [23] in einer Studie die Unterschiede bei einem klassischen Krafttraining zwischen geringer Intensität mit bis zu 40 % des 1-Wiederholungs-Maximums (1-RM), und hoher Intensität bis mit bis zu 80 % des 1-RM untersucht.

Das Trainingsprogramm wurde wie folgt ausgeführt:

- 10 Wochen
- 3× pro Woche
- 3 Sätze mit je 8 Wiederholungen (6–8 Sek. pro einzelner Wiederholung)

Die Teilnehmer der Gruppe 1 (hohe Intensität) konnten die Muskelkraft um $57,3 \pm 4,8$ % und die Teilnehmer der Gruppe 2 (niedrige Intensität) um $36,6 \pm 5,9$ % erhöhen.

Ebenfalls konnte in einer Studie von Roth et al. [21] gezeigt werden, dass ein 6-monatiges Krafttraining bei 65–75-Jährigen eine ähnliche Zunahme des Muskelquerschnitts bewirkt wie bei 20–30-Jährigen. Daraus ergibt sich, dass durch ein gezieltes Krafttraining die Erfolge hinsichtlich Adaptation vergleichbar sind mit denen der Jüngeren.

Bereits Anfang der 1990er-Jahre wurde durch Fiatarone et al. [24] bewiesen, dass selbst im hohen Alter noch ein enormer Kraftzuwachs zu erzielen ist. Bei der Untersuchung wurden 100 „frail“ Personen im Alter von 72–98 Jahren in 4 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 nahm an einem intensiven Krafttraining teil, Gruppe 2 bekam Nahrungsergänzungsmittel, Gruppe 3 erhielt beide Interventionen und Gruppe 4 fungierte als Kontrollgruppe (hier wurden lediglich einfache Alltagsaktivitäten wie spazieren gehen, Brettspiele oder Gruppendiskussionen durchgeführt).

Das Krafttraining wurde wie folgt ausgeführt:

- 10 Wochen
- 3× pro Woche
- Trainingsdauer 45 Min.
- 3 Sätze mit je 8 Wiederholungen
- Die Intensität der Übungen bei Knie- und Hüftextensoren betrug 80 % des 1-RM.
- Das Gewicht wurde in jeder Trainingseinheit erhöht (falls die Person das Gewicht tolerierte).
- Die Maximalkraft wurde alle 2 Wochen neu festgestellt und als neuer Basiswert verwendet.

Die Teilnehmer der Gruppe 1, welche ein Krafttraining absolvierten, konnten die Muskelkraft (Beinkraft) im Mittel um

113 % steigern und die Gehgeschwindigkeit um 12 % erhöhen. Gruppe 2 (Nahrungsergänzungsmittel) zeigte hinsichtlich Muskelkraft und Gehgeschwindigkeit keinen Effekt. Gruppe 3 konnte die Muskelkraft (Beinkraft) um 127 % und die Gehgeschwindigkeit um 15 % erhöhen und in der Kontrollgruppe betrug der Kraftzuwachs lediglich ca. 10 % [24].

Wieser und Haber [25] konnten ebenfalls anhand eines klassischen Krafttrainingsprogramms von 12 Wochen (2× pro Woche mit 8 verschiedenen Übungen) mit Freihanteln und Trainingsgeräten einen Anstieg der Maximalkraft um bis zu 38 % nachweisen, wobei hier kein signifikanter Kraftunterschied zwischen 2 und 3 Trainingseinheiten pro Woche zu verzeichnen war.

Betrachtet man die Trainingsdauer und die Intensität in Tabelle 1, so zeigt sich, dass in den meisten Studien Kraftbelastungen 2–3× wöchentlich bis zu einer Intensität von 90 % des 1-RM durchgeführt wurden. Ebenfalls wurde in einem Review von Theou et al. [32] auf die Notwendigkeit von höheren Intensitäten zur Verbesserung der Muskelkraft für „frail“ Personen hingewiesen.

In den meisten der angeführten Studien wurde ein kurzfristiger Effekt durch Krafttraining gezeigt. Andere Studien geben allerdings auch Hinweise auf die längerfristige Effektivität von Krafttraining bei älteren Menschen.

Campbell et al. konnten in einer Langzeitstudie die positiven Effekte eines individuellen Heimtrainingsprogramms (Kraft- und Balancetraining) auf Stürze und Verletzungen belegen. Zu Beginn der Studie, welche von 17 allgemeinmedizinischen Praxen durchgeführt wurde, nahmen im ersten Jahr 233 Frauen im Alter > 80 Jahre (116 Interventionsgruppe und 117 Kontrollgruppe) teil. Nach einem Jahr blieben von 233 registrierten Frauen noch 213 übrig. Diese Damen verlängerten das Programm um 1 Jahr (103 Interventions- und 110 Kon-

trollgruppe). Das Übungsprogramm wurde nach dem Jahr in den ersten 2 Monaten von Physiotherapeuten durchgeführt, danach wurde das Übungsprogramm in Eigenregie 3× pro Woche durchgeführt und die Teilnehmer telefonisch motiviert. Stürze und Verletzungen wurden während des zweiten Jahres von den Teilnehmern notiert. In der Kontrollgruppe kam es nach 2 Jahren zu 220 Stürzen und in der Interventionsgruppe lediglich zu 138, das Sturz- und Verletzungsrisiko konnte also um 31 % reduziert werden [33].

Hubbard et al. [34] konnten in einer 5-Jahres-Follow-up-Studie die positiven Auswirkungen von körperlichem Training mit hohen Intensitäten auf die Mortalität bei älteren „frail“ Personen hinweisen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Personen > 75 Jahre mit Training die gleiche Mortalitätswahrscheinlichkeit hatten wie Personen < 75 Jahre ohne Training. Bei allen teilnehmenden Personen konnte das Risiko zu sterben reduziert werden, wobei sich der größte Effekt bei Personen mit geringer Ausprägung von „Frailty“ zeigte.

Abschließend haben sich Liu und Latham [35] in einem Cochrane-Review von 121 randomisierten kontrollierten Studien mit den negativen Begleiterscheinungen beim Krafttraining mit hohen Intensitäten (80 % des 1-RM) beschäftigt, die in den vergangenen Jahren häufig zur Diskussion standen. Hierbei wurde lediglich in 25 % der eingeschlossenen Studien über Nebenwirkungen berichtet. Die meisten Beschwerden wurden direkt nach dem Training angegeben und zwar muskuloskelettale Probleme, wie Muskelzerrungen, Blutergüsse oder Gelenkschmerzen. Die Ansicht, dass hohe Belastungsintensitäten Verletzungen hervorrufen können, lässt sich in diesem Sinne nicht belegen.

Ausblick

Die Autoren sind an einem Forschungsprojekt beteiligt, welches vom Wiener Wissenschafts- und Technologiefonds (Life

Tabelle 1: Übersicht der positiven Effekte (Muskelkraft) von Krafttraining bei „frail“ Personen

Quelle	Geschlecht, Alter, Teilnehmer	Dauer, Häufigkeit	Intensität	Effekte
Bean et al. [26]	w ≥ 70 a n = 21	12 Wochen 3×/Woche	3 Sätze 10 Wdh. Steigerung von 40 auf 90 % des 1-RM	↑ 36 % Beinkraft ↑ 26 % Bankdrücken
Charette et al. [27]	w 68–70 a n = 27	12 Wochen 3×/Woche	3/6 Sätze 6 Wdh. Steigerung von 65 auf 75 % des 1-RM	↑ 115 % Beinkraft
Dorner et al. [28]	w/m ≥ 75 a n = 30	10 Wochen 3×/Woche	1 Satz 10–15 RM	↑ der Muskelkraft von 3,75 auf 4,4 Punkte
Frontera et al. [29]	m 60–72 a n = 12	12 Wochen 3×/Woche	3 Sätze 8 Wdh. 80 % des 1-RM	↑ 107 % der Beinstrecker ↑ 22,7 % der Beinbeuger
Hagedorn et al. [30]	w/m 69–95 a n = 27	12 Wochen 2×/Woche	3 Sätze 10–15 RM	↑ 19 % der Beinstrecker
Hennessey et al. [31]	w/m 67–76 a n = 31	24 Wochen 3×/Woche	3 Sätze 8 Wdh. Steigerung von 20 auf 90 % des 1-RM	↑ 47 % der Muskelkraft

Wdh: maximale Wiederholungen bis zur Erschöpfung; 1-RM: 1-Wiederholungsmaximum

Science Call 2012) gefördert wird. Der Titel des Projektes lautet: „Nutrition intervention and physical training in malnourished frail community-dwelling elderly subjects carried out by trained lay buddies“. In dieser randomisierten kontrollierten Studie werden 80 mangelernährte gebrechliche Personen sowie 120 „robuste“, nicht gebrechliche Personen („Buddies“) > 50 Jahre teilnehmen. Die Buddies besuchen die gebrechlichen Personen 2× pro Woche, wobei in der Interventionsgruppe ernährungsspezifisches Wissen vermittelt, verschiedene ernährungsbezogene Spiele gespielt sowie ein Krafttraining absolviert wird. In der Kontrollgruppe erfolgt ebenfalls ein Besuch durch die Buddies, es werden aber keine Ernährungs- und Bewegungsinterventionen durchgeführt. Die Dauer dieser Phase beträgt 10–12 Wochen. Nach diesen 10–12 Wochen geht die Kontrollgruppe ebenfalls in die Interventionsgruppe über und bei den Besuchen erfolgt ebenfalls eine Bewegungs- und Ernährungsintervention. Das Ziel dieser Studie ist, dass eine durch geschulte Laien durchgeführte Ernährungs- und Trainingsschulung den Ernährungs- und Trainingszustand bei Buddies und (pre-) „frail“ Personen verbessert [36].

Fazit und Relevanz für die Praxis

Ziele wie die Optimierung der Lebensqualität, Lebenszufriedenheit und Aufrechterhaltung der Unabhängigkeit lassen sich durch ein progressives Krafttraining steigern bzw. können ein Fortschreiten von „Frailty“ verlangsamen. Beispiele wie die Reduktion von Stürzen, entzündungshemmende Wirkung, Verbesserung des Blutdrucks, Verminderung der Insulinresistenz sowie eine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens können zudem als positive Effekte resultieren. Das Trainingsprogramm sollte auf die großen Muskelgruppen ausgerichtet werden, da diese bezüglich Mobilität und Gleichgewicht eine entscheidende Rolle spielen. Krafttraining ist daher aus wissenschaftlicher Sicht unter Berücksichtigung der genannten Ziele grundsätzlich zu empfehlen und vor allem notwendig.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Böck M, Rieder A, Dörner TE. Frailty. Definition, Erkennung und Bedeutung in der Gesundheitsförderung und Prävention. In: Gesundheitswissenschaften. Bd 41. Linz, 2011.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146–M156.
- Espinoza S, Walston JD. Frailty in older adults: insights and interventions. Cleve Clin J Med 2005; 72: 1105–12.
- Walston JD. Frailty. UpToDate 2012. <http://www.uptodate.com/contents/frailty>
- Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. Exp Gerontol 2008; 43: 674–8.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62: 731–7.
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. Arch Intern Med 2008; 168: 382–9.
- Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 492–8.
- Rockwood K, Abeysondera MJ, Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? J Am Med Dir Assoc 2007; 8: 595–603.
- Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. J Appl Physiol 2001; 90: 2157–65.
- Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. Sports Med 2004; 34: 329–48.
- Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. J Appl Physiol 2003; 95: 1717–27.
- Muhlberg W, Sieber C. Sarcopenia and frailty in geriatric patients: implications for training and prevention. Z Gerontol Geriatr 2004; 37: 2–8.
- Weineck J. Optimales Training. Spitta-Verlag, Balingen, 2000.
- Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003; 58: 1012–7.
- Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. J Am Coll Nutr 2004; 23 (Suppl): 601S–609S.
- Bauer JM, Wirth R, Volkert D, et al. [Malnutrition, sarcopenia and cachexia in the elderly: from pathophysiology to treatment. Conclusions of an international meeting of experts, sponsored by the BANSS Foundation]. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 305–10.
- Drey M, Kaiser MJ. [Malnutrition in the elderly]. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 176–8.
- Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. Obes Res 2004; 12: 887–8.
- Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. Sports Med 2000; 30: 249–68.
- Roth SM, Martel GF, Ivey FM, et al. Skeletal muscle satellite cell characteristics in young and older men and women after heavy resistance strength training. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: B240–B247.
- de Souto Barreto P. What is the role played by physical activity and exercise in the frailty syndrome? Perspectives for future research. Aging Clin Exp Res 2010; 22: 356–9.
- Seynnes O, Fiatarone Singh MA, Hue O, et al. Physiological and functional responses to low-moderate versus high-intensity progressive resistance training in frail elders. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004; 59: 503–9.
- Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 1994; 330: 1769–75.
- Wieser M, Haber P. The effects of systematic resistance training in the elderly. Int J Sports Med 2007; 28: 59–65.
- Bean JF, Herman S, Kiely DK, et al. Increased Velocity Exercise Specific to Task (InVEST) training: a pilot study exploring effects on leg power, balance, and mobility in community-dwelling older women. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 799–804.
- Charette S, McEvoy L, Pyka G, et al. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. J Appl Physiol 1991; 70: 1912–6.
- Dörner T, Kranz A, Zettl-Wiedner K, et al. The effect of structured strength and balance training on cognitive function in frail, cognitively impaired elderly long-term care residents. Aging Clin Exp Res 2007; 19: 400–5.
- Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. J Appl Physiol 1988; 64: 1038–44.
- Hagedorn DK, Holm E. Effects of traditional physical training and visual computer feedback training in frail elderly patients. A randomized intervention study. Eur J Phys Rehabil Med 2010; 46: 159–68.
- Hennessey JV, Chromiak JA, DellaVentura S, et al. Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 852–8.
- Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. J Aging Res 2011; 2011: 569194.
- Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Falls prevention over 2 years: a randomized controlled trial in women 80 years and older. Age Ageing 1999; 28: 513–8.
- Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, et al. Impact of exercise in community-dwelling older adults. PLoS One 2009; 4: e6174.
- Liu CJ, Latham N. Adverse events reported in progressive resistance strength training trials in older adults: 2 sides of a coin. Arch Phys Med Rehabil 2010; 91: 1471–3.
- Lackinger C, Haider S, Luger E, et al. Gesundheitsförderung via Trainings- und Ernährungsintervention durch „Buddies“ bei älteren und hochbetagten Personen mit Malnutrition und/oder Frailty im extramuralen Bereich. Abstract: 16. Wissenschaftliche Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Public Health, 2013, St. Pölten.

Mag. Ali Kapan

Geboren 1980. Studium der Sportwissenschaften in Graz. Zurzeit wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health der Medizinischen Universität Wien. Hauptverantwortliche Tätigkeiten: Durchsicht und Analyse der bestehenden evidenzbasierten Bewegungsprogramme für ältere und hochbetagte Menschen sowie Erarbeitung und Dokumentation eines Bewegungsprogramms für diese Population; sportwissenschaftlicher Mitarbeiter an der Sonderkrankenkasse NRZ Rosenhügel in der Trainingstherapie in den Fachbereichen Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates sowie neurologische Erkrankungen.



PD Dr. Thomas E. Dörner, MPH

Geboren 1975. Studium der Humanmedizin in Wien; Universitätslehrgang Master of Public Health in Wien; Turnus für Allgemeinmedizin u. a. in der geriatrischen Sonderkrankenkasse und im Kaiser-Franz-Josef-Spital in Wien; ÖÄK-Diplom für Sportmedizin; Habilitation für Sozialmedizin/Public Health; Lehrtätigkeiten an den Medizinischen Universitäten Wien und Graz, in interuniversitären Universitätslehrgängen sowie an diversen Fachhochschulen; Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Public Health; zurzeit Assistenzprofessor am Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health der Medizinischen Universität Wien.



News-Screen

J. Plank

■ Alogliptin After Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

White W, et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.

Abstract

Background: To assess potentially elevated cardiovascular risk related to new antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes, regulatory agencies require a comprehensive evaluation of the cardiovascular safety profile of new antidiabetic therapies. We assessed cardiovascular outcomes with alogliptin, a new inhibitor of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), as compared with placebo in patients with type 2 diabetes who had had a recent acute coronary syndrome.

Methods: We randomly assigned patients with type 2 diabetes and either an acute myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalization within the previous 15 to 90 days to receive alogliptin or placebo in addition to existing antihyperglycemic and cardiovascular drug therapy. The study design was a double-blind, noninferiority trial with a prespecified noninferiority margin of 1.3 for the hazard ratio for the primary end point of a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

Results: A total of 5380 patients underwent randomization and were followed for up to 40 months (median, 18 months). A primary end-point event occurred in 305 patients assigned to alogliptin (11.3 %) and in 316 patients assigned to placebo (11.8 %) (hazard ratio, 0.96; upper boundary of the one-sided repeated confidence interval, 1.16; $p < 0.001$ for noninferiority). Glycated hemoglobin levels were significantly lower with alogliptin than with placebo (mean difference, -0.36 percentage points; $p < 0.001$). Incidences of hypoglycemia, cancer, pancreatitis, and initiation of dialysis were similar with alogliptin and placebo.

Conclusions: Among patients with type 2 diabetes who had had a recent acute coronary syndrome, the rates of major adverse cardiovascular events were not increased with the DPP-4 inhibitor alogliptin as compared with placebo. (Funded by Takeda Development Center Americas; EXAMINE ClinicalTrials.gov number, NCT00968708.).

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und damit assoziierten Komplikationen. Auch wenn in der Vergangenheit durch blutzuckersenkende Medikation eine Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen erreicht werden konnte, konnte die Sicherheit dieser Intervention in Bezug auf makrovaskuläre Ereignisse, insbesondere bei Diabetikern mit bereits etablierter kardiovaskulärer Erkrankung, durch rezente Studien nicht einheitlich belegt werden.

Als Folge wird nun von den Zulassungsbehörden für neue blutzuckersenkende Medikamente der Nachweis eines zumindest neutralen kardiovaskulären Risikoprofils gefordert. Nach initialer Zulassung muss die Nichtunterlegenheit der

Medikation in Bezug auf kardiovaskuläre Sicherheit in speziell darauf ausgerichteten Untersuchungen nachgewiesen werden. Die ersten Untersuchungen nach diesen Kriterien wurden nun für die beiden DPP-4-Hemmer Alogliptin und Saxagliptin vorgestellt.

■ Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Scirica B, et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.

Abstract

Background: The cardiovascular safety and efficacy of many current antihyperglycemic agents, including saxagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, are unclear.

Methods: We randomly assigned 16,492 patients with type 2 diabetes who had a history of, or were at risk for, cardiovascular events to receive saxagliptin or placebo and followed them for a median of 2.1 years. Physicians were permitted to adjust other medications, including antihyperglycemic agents. The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke.

Results: A primary end-point event occurred in 613 patients in the saxagliptin group and in 609 patients in the placebo group (7.3 % and 7.2 %, respectively, according to 2-year Kaplan-Meier estimates; hazard ratio with saxagliptin, 1.00; 95-% confidence interval [CI], 0.89 to 1.12; $P = 0.99$ for superiority; $p < 0.001$ for noninferiority); the results were similar in the “on-treatment” analysis (hazard ratio, 1.03; 95-% CI, 0.91 to 1.17). The major secondary end point of a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization, or heart failure occurred in 1059 patients in the saxagliptin group and in 1034 patients in the placebo group (12.8 % and 12.4 %, respectively, according to 2-year Kaplan-Meier estimates; hazard ratio, 1.02; 95-% CI, 0.94 to 1.11; $p = 0.66$).

More patients in the saxagliptin group than in the placebo group were hospitalized for heart failure (3.5 % vs. 2.8 %; hazard ratio, 1.27; 95-% CI, 1.07 to 1.51; $p = 0.007$).

Rates of adjudicated cases of acute and chronic pancreatitis were similar in the two groups (acute pancreatitis, 0.3 % in the saxagliptin group and 0.2 % in the placebo group; chronic pancreatitis, < 0.1 % and 0.1 % in the two groups, respectively).

Conclusions: DPP-4 inhibition with saxagliptin did not increase or decrease the rate of ischemic events, though the rate of hospitalization for heart failure was increased. Although saxagliptin improves glycemic control, other approaches are necessary to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes. (Funded by AstraZeneca and

Bristol-Myers Squibb; SAVOR-TIMI 53 ClinicalTrials.gov number, NCT01107886.).

Die Studie EXAMINE mit Alogliptin schloss 5380 Diabetiker (Alter 61 Jahre, 32 % Frauen, HbA_{1c} 8,0 %, Diabetes-Dauer 7 Jahre) unmittelbar (15–90 Tage) nach einem Myokardinfarkt oder einem stationären Aufenthalt wegen instabiler Angina ein. Zusätzlich zur bestehenden blutzuckersenkenden Therapie wurden die Teilnehmer zu einer Behandlung mit Alogliptin oder Placebo randomisiert und median 18 Monate nachbeobachtet. Die Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (97 %), Betablockern (82 %) und Statinen (90 %) war angemessen und zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Durch die Behandlung mit Alogliptin konnte im Vergleich zur Placebogruppe eine verbesserte glykämische Kontrolle erzielt werden (HbA_{1c} Δ -0,36 %). Der primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) trat in der Alogliptin- und in der Placebogruppe mit ähnlicher Häufigkeit auf: 11,3 % (Alogliptin) vs. 11,8 % (Placebo). Das Risikoverhältnis lag bei 0,96, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,16 und damit unter der geforderten Grenze von 1,3 lag. Damit konnte die Anforderung der „Nichtunterlegenheit“ für Alogliptin erfüllt werden. Auch die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts sowie sämtliche sekundäre Endpunkte (u. a. Gesamtmortalität) unterschieden sich statistisch nicht voneinander. Ebenfalls zeigte die Analyse von Sicherheitsparametern, wie etwa die Anzahl von Hypoglykämien und das Auftreten von Pankreatiden und Pankreaskarzinomen, keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

In die SAVOR-Studie wurden 16.492 Diabetiker (Alter 65 Jahre, 33 % Frauen, HbA_{1c} 8,0 %, Diabetes-Dauer 10 Jahre) mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung bzw. zumindest Vorhandensein eines weiteren kardiovaskulären Risikofaktors (Dyslipidämie, Hypertonie oder Nikotinabusus) eingeschlossen und über median 2,1 Jahre mit Saxagliptin oder Placebo behandelt. Die Begleittherapie (Betablocker 62 %, Aspirin 76 %, Statine 78 %) war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Auch in dieser Studie konnte mit dem DPP-4-Inhibitor im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle erzielt werden (HbA_{1c} Δ -0,3 %). Wie in der EXAMINE-Studie bestand der primäre Endpunkt aus kardiovaskulärem Todesfall, nichttödlichem Herzinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall, der unter Saxagliptin bei 613 Patienten (7,3 %) und unter Placebo bei 609 Patienten (7,2 %) eintrat. Das Risikoverhältnis lag bei 1,0, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 1,12 lag und damit ebenfalls das Kriterium der „Nichtunterlegenheit“ für Saxagliptin erfüllt wurde. Auch in vielen weiteren klinischen Endpunkten gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings wurden unter der Therapie mit Saxagliptin signifikant mehr Patienten als in der Placebogruppe wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (3,5 % vs. 2,8 %). Des Weiteren stieg das Risiko für Hypoglykämien, auch das für schwere Formen, in der Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zu Placebo an. In einer am EASD in Barcelona präsentierten weiteren Analyse traten diese Hypoglykämien signifikant häufiger bei Patienten mit $HbA_{1c} < 7$ % zum Studieneinschluss sowie bei vorbestehender

Sulfonylharnstofftherapie auf. Im Gegensatz dazu waren die Entstehung sowie die Progression der Mikroalbuminurie in der Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant reduziert. Die Häufigkeit des Auftretens von Erkrankungen des Pankreas war gering und in beiden Gruppen vergleichbar.

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit einem DPP-4-Inhibitor ein vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil wie Placebo hatte. Eine positive Auswirkung auf makrovaskuläre Ereignisse, wie sie in einer rezenten Metaanalyse diverser kleinerer DPP-4-Studien gezeigt wurde, konnte in keiner der beiden Studien gezeigt werden. Ob es sich bei der höheren Rate an Hospitalisierungen wegen akuter Herzinsuffizienz in der SAVOR-Studie um ein möglicherweise sicherheitsrelevantes Signal handelt oder um ein Zufallsprodukt aufgrund der Testung von multiplen Endpunkten wird hoffentlich durch weitere DPP-4-Studien geklärt werden. Auf jeden Fall hatte die blutzuckersenkende Wirkung nicht nur keine günstigen Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Prognose der Patienten, sondern war in einer Studie auch mit einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien behaftet. Betreffend das Sicherheitsprofil beider Präparate ist der Nachweis eines im Vergleich zu Placebo ähnlichen Auftretens von Pankreaserkrankungen beruhigend.

Relevanz für die Praxis

Studien dieser Art sind notwendig, um sichere Therapien für Diabetiker zu gewährleisten. Die DPP-4-Inhibitoren Saxagliptin und Alogliptin zeigten in den Studien bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. ausgeprägtem kardiovaskulärem Risiko ein zu Placebo weitgehend vergleichbares Risikoprofil.

Ein relevant klinisch günstiger Effekt der zusätzlichen Blutzuckersenkung durch die DPP-4-Inhibitoren konnte für diese Patienten nicht nachgewiesen werden. Ob eine solche Wirkung, wie sie z. B. für neu manifestierte Diabetiker in der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) erst nach vielen Jahren gezeigt wurde, bei Patienten mit bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung überhaupt erzielbar ist, bleibt spekulativ. Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass die Intensivierung der Therapie bei einigen Patienten zum vermehrten Auftreten von Hypoglykämien führt. Insofern ist eine zu strenge Blutzuckereinstellung bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung nicht bedingungslos anzustreben. Der Fokus sollte hier bei nachgewiesenen günstigen Interventionen wie antihypertensiver Therapie, Statintherapie und Beendigung des Nikotinabusus liegen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Johannes Plank
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz,
Elisabethinergasse 14
E-Mail: johannes.plank@elisabethinen.at



Ein Hormon stellt sich vor: Obestatin

C. Ebenbichler

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

■ Entdeckung

Humanes Ghrelin ist ein 28 Aminosäuren langes Peptid, das posttranslational von einer Prepro-Form mit 117 Aminosäuren abgespalten wird. Ghrelin reguliert die Energiehomöostase, indem Ghrelin die Nahrungszufuhr stimuliert und dementsprechend ein orexigenes Hormon darstellt. Zwei Formen von Ghrelin liegen im Plasma vor: acyliertes Ghrelin und Desacyl-Ghrelin. Acyliertes Ghrelin stellt die biologisch aktive Form von Ghrelin dar und jüngste Ergebnisse zeigen, dass das gebundene Octanoat oder Caprylsäure das Vorhandensein von Fettsäuren in der Nahrung an das zentrale Nervensystem signalisiert [1]. Ghrelin-O-Acyl-Transferase (GOAT) ist essenziell für die posttranslationelle Acylierung von Ghrelin. Nach der Acylierung durch GOAT bindet Acylghrelin an den „Growth Hormone Secretagogue Receptor Type 1a“ (GHS-R1a).

Zhang et al. suchten durch einen bioinformatischen Ansatz nach putativen weiteren Peptidhormonen in der verbleibenden Sequenz in 11 Säugetierspezies und identifizierten zusätzlich zur Ghrelinsequenz, die direkt nach dem Signalpeptid liegt, eine weitere konservierte Sequenz mit potenziellen Konvertaseschnittstellen [2]. Dieses Peptid hatte die Länge von 23 Aminosäuren und C-terminal die Aminosäure Glycin, welche sich für die Amidbildung eignet. Dieses Ghrelin-assoziierte Peptid wurde von den Autoren Obestatin genannt, welches sich aus *obedere* (wegfressen, vertilgen, verschlingen) und *-statin* (Suppression) zusammensetzt. In der Folge synthetisierten die Autoren das Peptid, entwickelten Antikörper und reinigten das Peptid aus dem Magengewebe. Den Namen Obestatin leiteten die Autoren von funktionellen Versuchen her, wo sich eine differenzielle Regulation zu Ghrelin zeigte. Ghrelin wird durch Fasten stimuliert und durch Zufuhr von Nahrung vermindert, in weiteren Tierversuchen zeigte sich, dass amidiertes Obestatin die Nahrungszufuhr vermindert und damit ein anorektisches Hormon mit Ghrelin-antagonistischen Eigenschaften darstellt.

Über den Rezeptor von Obestatin gibt es widersprüchliche Daten: Ursprünglich wurde ein G-gekoppelter Rezeptor GPR39, der der Ghrelinrezeptor-Superfamilie angehört und ursprünglich als Orphan-Rezeptor kloniert wurde, als Obestatinrezeptor beschrieben [2]. Jüngst zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse, wobei der „Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor“ (GLP-1R) als Obestatinrezeptor beschrieben wurde [3]. Der exakte Zusammenhang zwischen Obestatin, GPR39 und GLP-1R wird sicherlich Thema zukünftiger Arbeiten sein.

■ Die physiologische Rolle von Obestatin

Obestatin scheint ein Darm-Gehirn-Hormon darzustellen, mit dem der Magen und die Gedärme das Gehirn über Sättigung

und Hunger verständigen. Die Sekretion von Obestatin ist pulsatil und zirkadian reguliert. Im Gegensatz zu Ghrelin ist Obestatin ein anorektisches Hormon: Indem die Nahrungszufuhr vermindert wird, werden die Magenentleerung und jejunale Motilität verzögert, was zumindest bei Labortieren zu einer Gewichtsreduktion führt. Weitere Studien zeigten Effekte von Obestatin auf die Gedächtnisleistung, den Wach-Schlaf-Rhythmus und die Zellproliferation. Obestatin hat keinen Effekt auf die Sekretion von GH, PRL, ACTH oder TSH [4, 5].

■ Die Rolle von Obestatin bei pathologischen Prozessen

Obestatin und Adipositas

Studien am Menschen zeigen niedrigere Obestatin Spiegel bei adipösen Probanden, was auf eine Rolle von Obestatin in der Langzeitregulation des Gewichts hinweist. Die Plasma-Obestatin Spiegel korrelierten negativ mit dem Body-Mass-Index, Leptin, Insulin, Glukose und dem HOMA-IR, aber positiv mit Acyl-Ghrelin und Desacyl-Ghrelin. Dies würde darauf hindeuten, dass die basale Sekretion von Ghrelin und Obestatin ähnlich reguliert wird [4, 5].

Obestatin und Diabetes mellitus

Mehrere Studien zeigen einen Effekt von Obestatin auf die pankreatische Hormonsekretion, insbesondere auf die Insulinfreisetzung. *In vitro* inhibiert Obestatin die Insulinsekretion unter physiologischen Glukosekonzentrationen. Obestatin vermehrt die Insulinsekretion bei niedriger oder fehlender Glukose im Zellkulturmedium. Die Autoren schließen daraus auf einen dualen Effekt auf die glukoseinduzierte Insulinsekretion: Bei niedriger Glukose potenziert Obestatin die Insulinsekretion, während bei hoher Glukose die Insulinfreisetzung inhibiert wird [4, 5].

■ Konklusion

Obestatin ist ein neues Hormon, das in die komplexe Regulierung des Körpergewichts involviert ist und dabei anorektische Effekte auslöst. Obestatin könnte ein interessanter Marker für den Ernährungszustand sein, indem die Obestatin Spiegel Übergewicht und Insulinresistenz reflektieren. Weiters befindet sich Obestatin in einem engen Zusammenhang mit dem mehr beforschten Hormon Ghrelin, da beide Hormone vom gleichen Präkursor stammen. Einige Daten zur Physiologie und Pathophysiologie wurden bereits gewonnen, wobei sich widersprüchliche Ergebnisse etwa zum Rezeptor von Obestatin ergaben.

Die zukünftige Forschung sollte sich auf diese widersprüchlichen Ergebnisse konzentrieren und weitere Daten zu Rezeptoren, Physiologie und Pathophysiologie bringen. Nicht

zuletzt ist das anorektische Obestatin ein interessanter Kandidat in der Therapie der Adipositas.

Literatur:

1. Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, et al. GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat Med* 2009; 15: 741–5.
2. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the

ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996–9.

3. Granata R, Settanni F, Gallo D, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967–79.

4. Gargantini E, Grande C, Trovato L, et al. The role of obestatin in glucose and lipid metabolism. *Horm Metab Res* 2013 [Epub ahead of print].

5. Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, et al. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 193–9.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck
Anichstraße 35
E-Mail: christoph.ebenbichler@i-med.ac.at

Buchbesprechung

■ Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch

M. von Wolff, P. Stute. Schattauer, 2013, 1. Aufl., 476 S., geb. ISBN 978-3-7945-2792-2 (Print), 978-3-7945-6622-8 (eBook PDF), EUR [A] 92,60.

Michael von Wolff und Petra Stute sind Leiter bzw. stellvertretende Leiterin der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitäts-Frauenklinik Bern (Schweiz) und überblicken das gesamte Spektrum dieses für die Praxis essenziellen, aber in der Aus- und Weiterbildung oft unterschätzten Fachgebiets. Ihr sorgfältig recherchiertes und geschriebenes, äußerst informatives Buch ist das, was sein Untertitel verheißt: ein Buch für die Praxis.

Der knapp 450 Seiten starke, handliche Band enthält alles, was der Gynäkologe in seiner täglichen Arbeit braucht, um zu den Grundlagen der hormonellen Substanzklassen, der in der Ambulanz möglichen endokrinen Diagnostik inklusive der wichtigsten Funktionstests, den Störungen der Geschlechtsentwicklung und der Jugendendokrinologie, der wegen ihrer praktischen Bedeutung und ihren Folgen oft massiv unterschätzten so genannten „kleinen Endokrinologie“ mit Amenorrhö, Dysmenorrhö, Blutungsstörungen und prämenstruellem Syndrom, der Schwangerschaftsverhütung, der Hyperprolaktinämie und der Androgenisierung die nötigen Informationen zu finden. Der Praktiker findet aber auch alles nötige Wissen zur Abklärung und Behandlung einer Patientin mit einer sexuellen Dysfunktion, Endometriose oder einer vom Gynäkologen leider allzu oft verpassten Schilddrüsenfunktionsstörung.

Mehrere Kapitel informieren auf dem Stand des heutigen Wissens über Abklärung und Therapie bei prämenopausaler und zeitge-rechter Menopause mit ihren möglichen Folgen wie dem klimakterischen Syndrom oder der postmenopausalen Osteoporose. Ein großer und wichtiger Abschnitt ist der Reproduktions-

medizin gewidmet. Er enthält alle Informationen dazu, was bei der Frau und beim Mann in der täglichen Praxis abgeklärt und behandelt werden kann und muss. Es werden aber auch die weiterführenden Informationen vermittelt, die der Nichtspezialist kennen muss, um ein Paar korrekt zu beraten, bevor er es an ein spezialisiertes Zentrum weiter überweist. Schließlich enthält dieser Abschnitt auch das nötige genetische Grundwissen sowie die heute in Deutschland, Österreich und der Schweiz geltenden rechtlichen Grundlagen zur modernen medizinisch-assistierten Reproduktionsmedizin.

Das *Praxisbuch* ist logisch aufgebaut, klar gegliedert und mit 42 Abbildungen und 95 Tabellen didaktisch sehr gut illustriert. Das reichhaltige Sachverzeichnis erlaubt das rasche Auffinden gesuchter Begriffe. Alle verwendeten Abkürzungen werden gleich zu Beginn ausgedeutet. Am Ende jeden Kapitels ist die essenzielle weiterführende Literatur aufgeführt.

Das Fachbuch *Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch* füllt eine Lücke, die auch dadurch entstanden ist, dass in Deutschland dieses praxisrelevante Fachgebiet in den vergangenen Jahren an den meisten Universitäten zu Unrecht abgewertet und die für einen korrekten Unterricht unabdingbaren Abteilungen für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zugunsten einer meist nicht sehr praxisnahen operativen und onkologischen Gynäkologie aufgelöst worden sind. Dieses oft mangelhafte Grundwissen kann mit dem ausgezeichneten Band von Michael von Wolff und Petra Stute nachgeholt werden. Das Buch sei daher allen Gynäkologen wärmstens empfohlen, die sich in unserem Fachgebiet im Interesse ihrer Patientinnen informieren und weiterbilden möchten.

Prof. Martin Birkhäuser
Prof. emeritus für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin der Universität Bern

Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines: Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia

B. Föger

Abteilung für Innere Medizin, LKH Bregenz

■ Einleitung

Während unangreifbare Evidenz für die Senkung von erhöhtem LDL-Cholesterin als entscheidende Grundlage der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention vorliegt, wurde die Rolle erhöhter Triglyzerid- (TG-) Werte lange Zeit kontrovers diskutiert. Pathophysiologisch gesehen determinieren erhöhte TG-Werte im Nüchtern- bzw. postprandialen Zustand sowohl die LDL-Partikeldistribution (also z. B. den Anteil „kleiner dichter LDL“) als auch die HDL-Partikelverteilung und -konzentration. Auch wenn im Tiermodell unzweifelhafte Atheroprotektion durch manche Modi der HDL-Anhebung erzielt werden konnte, sind doch gerade die rezenten Interventionsstudien beim Menschen leider sehr enttäuschend verlaufen. Der untenstehende Konsensus betont dementsprechend die sorgfältige ätiologische Charakterisierung der Hypertriglyzeridämie und deren Beeinflussung durch Lebensstilmaßnahmen; diagnostische oder therapeutische Paradigmenwechsel sucht man naturgemäß vergebens.

Ein nordamerikanisch-europäisches Expertengremium befasst sich auf 30 Seiten (191 Referenzen) mit Definition und Klassifizierung, Pathophysiologie sowie klinischem Management des Krankheitszeichens „Hypertriglyzeridämie“. Nach dem GRADE-System erfolgt eine Abstufung einerseits nach der Stärke der jeweiligen Empfehlung (1: starke bzw. 2: schwache Empfehlung) und andererseits nach der Qualität der dieser Empfehlung zugrunde liegenden Daten (4 Stufen von niedriger bis hoher Qualität, + bis ++++).

■ Diagnose und Definition

Eine schwere Hypertriglyzeridämie (TG 1000–1999 mg/dl) und sehr schwere Hypertriglyzeridämie (TG > 2000 mg/dl) erhöhen das Risiko für Pankreatitis, während eine milde (TG 150–199 mg/dl) oder moderate Hypertriglyzeridämie (TG 200–999 mg/dl) einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen kann. Analog zu den Empfehlungen des „National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III“ (NCEP ATP III) sollten Erwachsene zumindest alle 5 Jahre eine Lipid-Screening-Untersuchung unter Einchluss einer Triglyzeridbestimmung erhalten.

Die Diagnose der Hypertriglyzeridämie sollte anhand einer Triglyzeridbestimmung im Nüchternplasma erfolgen und nicht aufgrund einer Analyse von „Non-fasting“-Triglyzeriden.

Analysen der Lipoprotein-Partikelheterogenität (d. h. Größenbestimmung von LDL- und/oder HDL-Partikeln) haben derzeit keinen Platz in der Routineversorgung. Die Bestimmung von Apolipoprotein B (apo B) und Lipoprotein(a) (Lp[a]) kann hilfreich sein, während die Bestimmung anderer Apolipoprotein-Spiegel (z. B. apoA-I) wenig klinischen Wert hat.

■ Ursachen erhöhter Triglyzeride: primär und sekundär

Bei allen Patienten mit erhöhten Triglyzeriden im Nüchternplasma (auch wenn nur mild; also > 150 mg/dl) sollten endokrine Erkrankungen oder Medikamente als mögliche Auslöser gesucht und, wenn möglich, korrigiert werden. Das Management der Hypertriglyzeridämie sollte sich also auf die Korrektur dieser sekundären Ursachen konzentrieren.

Alle Patienten mit primärer Hypertriglyzeridämie sollten auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zentrale Adipositas, Hypertonie, Glukosepathologien und Fettleber, untersucht werden.

Bei allen Patienten mit primärer Hypertriglyzeridämie sollte eine Familienanamnese bezüglich Dyslipidämie und kardiovaskulären Erkrankungen erhoben werden, um genetische Ursachen und das zukünftige kardiovaskuläre Risiko abschätzen zu können.

■ Behandlung der Hypertriglyzeridämie

Die initiale Behandlung milder bis moderater Hypertriglyzeridämie sollte primär eine Lebensstiländerung anstreben. Sinnvolle Maßnahmen sind hier eine Ernährungsberatung, Anleitung zu mehr körperlicher Aktivität und ein umfassendes Programm zur Gewichtskontrolle bei übergewichtigen oder adipösen Patienten.

Für schwere und sehr schwere Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl) empfiehlt sich die Kombination einer Reduktion von Nahrungsfetten und raffinierten

Empfehlung

2++

Empfehlung

1++

1++

1++

Empfehlung

1++

1++++

	Empfehlung
Kohlenhydraten mit einer medikamentösen Therapie zur Reduktion des Pankreatitisrisikos.	
Für Patienten mit moderater Hypertriglyzeridämie (TG 200–999 mg/dl) sollte das Behandlungsziel ein Nicht-HDL-Cholesterin (NHDLC) analog ATP III sein.	1++
Patienten mit einem relevanten Risiko einer TG-induzierten Pankreatitis sollten als medikamentöse Erstlinienbehandlung ein Fibrat erhalten.	1+++
Drei Medikamentenklassen (Fibrate, Niacin, Omega-3-Fettsäuren) allein oder in Kombination mit Statinen sind mögliche Behandlungsoptionen bei Patienten mit moderater bis schwerer Hypertriglyzeridämie.	2++
Statine sollten für schwere oder sehr schwere Hypertriglyzeridämie nicht als Monotherapie verwendet werden. Allerdings sind Statine bei moderater Hypertriglyzeridämie hilfreich, wenn seitens des absoluten kardiovaskulären Risikos angezeigt.	1++

■ Relevanz für die Praxis

Etwas gewöhnungsbedürftig für die vorliegende Leitlinie ist, dass pathophysiologisch eng mit TG zusammenhängende Aspekte des Lipidstoffwechsels, wie LDL und HDL, nicht integrativ abgehandelt werden, sondern dass hierfür jeweils auf den mittlerweile doch in die Jahre gekommenen Vollbeitrag des NCEP ATP-III (2002) verwiesen wird.

Die 3 wesentlichen Botschaften des Manuskriptes sind:

1. Die Identifizierung der Ursache der Hypertriglyzeridämie, welche häufig ja nur ein Krankheitszeichen darstellt, wird stark in den Vordergrund gerückt.
2. Für die Atheroskleroseprävention und -therapie sind LDL-C und Non-HDL-C die wesentlichen Ziele. Lebensstilmodifikation und Statine sind hier die am besten dokumentierten Behandlungsprinzipien.
3. Triglyzeride > 1000 mg/dl können eine Pankreatitis auslösen, wie angeborene Stoffwechselstörungen (z. B. LPL-Defizienz) anschaulich belegen. Bei erworbener schwerer Hypertriglyzeridämie sind Ernährungsmaßnahmen und Fibrate die wirksamsten Behandlungsprinzipien.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. med. Bernhard Föger
Abteilung für Innere Medizin
Landeskrankenhaus Bregenz
A-6900 Bregenz, Carl-Pedenz-Straße 2
E-Mail: Bernhard.Foeger@lkhb.at

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/klinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Produktion:

Krause & Pachernegg GmbH
Dr. Th. Haunold, H. Manz

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

Sandostatin® LAR® (Octreotid): Neue Injektionsnadel

Das Somatostatin-Analogon Octreotid (Sandostatin® LAR®-Monatsdepot) steht ab sofort mit einer dünneren Sicherheitsinjektionsnadel zur Verfügung. Seit über 20 Jahren wird Octreotid zur Hormonkontrolle bei funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (NET) eingesetzt und ist darüber hinaus zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon- und IGF-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie zugelassen [1]. Als Monatsdepot wird es alle 28 Tage tief intraglütäal injiziert [1]. Die neue Injektionsnadel ermöglicht aufgrund des verkleinerten Durchmessers (20 G) eine schmerzreduzierte Injektion. Auch wurde das Volumen auf 2 ml verringert. Octreotid bewirkt bei funktionell aktiven NET eine effektive Symptombekämpfung [2] und hemmt bei fortgeschrittenen NET des Mitteldarms das Tumorstadium [3]. Bei Patienten mit Akromegalie führt Octreotid zu einer Normalisierung des Wachstumshormon-Plasmaspiegels [1]. Die langjährigen guten Erfahrungen mit Octreotid belegen die ausgezeichnete Langzeitverträglichkeit [4, 5].



Literatur:

1. Fachinformation Sandostatin® LAR®-Monatsdepot (Stand: Oktober 2011).
2. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600–6.
3. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al.; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–63.
4. Cozzi R, Attanasio R. Octreotide long-acting repeatable for acromegaly. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 125–43.

5. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–73.

Weitere Informationen:



Novartis Pharma GmbH
Dragomir Dinev
A-1020 Wien
Stella-Klein-Loew-Weg 17
Tel.: 01/86657-6320
E-Mail: dragomir.dinev@novartis.com

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zum obenstehenden Beitrag und zum Inserat auf Seite 4

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml Lösungsmittel (Fertigspritze). **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE:** Pulver Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly-(DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35% des Nominalfüllgewichts und Mannitol (E-421) mit 17%. **Lösungsmittel für die Injektionssuspension** 1 Fertigspritze zu 2 ml Suspendierungsmittel enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol (E421), Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Behandlung der Akromegalie bei – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glucagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie – GRFome. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Hypothalamushormone, Anti-Wachstumshormone, Octreotid; ATC-Code: H01CB02 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Pharma GmbH, Wien **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Die oralen Antidiabetika wirken nicht mehr. Was nun?

Die Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes mellitus sieht an erster Stelle die Metformin-Gabe vor und in weiterer Folge eine Zusatztherapie mit entweder anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffe, Pioglitazon, DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Inhibitoren) oder GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. Insulinpräparaten in unterschiedlichen Kombinationen. Dabei soll sich die Auswahl der blutzuckersenkenden Maßnahmen nach Krankheitsverlauf und -phase, individuellen Eigenschaften jedes einzelnen Patienten, seiner Lebenserwartung, Status der diabetesbezogenen Spätfolgen, anderen Begleiterkrankungen und Medikationen sowie dem therapeutischen Stellenwert des eingesetzten Antidiabetikums (Wirksamkeit, Verträglichkeit, Kontraindikationen) richten.

Im Allgemeinen werden orale Antidiabetika früher eingesetzt und erst nachdem diese keine ausreichende Blutzuckereinstellung erzielen können, werden die injektiblen Therapieformen angewendet. Neben dem Aspekt der Therapieeffizienz richtet sich die praktische Anwendbarkeit auch nach dem Schulungsaufwand. Gerade bei einer chronischen lebenslangen Krankheit wie Diabetes kann der Erfolg nur dann erzielt werden, wenn auch eine konstante Therapietreue (Adhärenz) vorliegt. Diese zeigt sich im Sinne der Umsetzung der vereinbarten Maßnahmen (wie Lebensstilumstellung) und der Einnahme der vorgesehenen Medikation. Solange dabei nur Tabletten zum Einsatz kommen, tut man sich relativ einfach. Wenn aber der HbA_{1c} -Wert eine schlechte Diabetes-Einstellung zeigt, wendet sich das Blatt und für den Patienten stellt die Injektion die nächste und einzige Option dar.

Insulin oder GLP-1-Rezeptoragonisten

Insulin ist die mächtigste Waffe im Kampf gegen die chronische Hyperglykämie. Allerdings ist die Langzeitinsulinsubstitution mit 2 gravierenden Herausforderungen behaftet:

- Hypoglykämien
- Gewichtszunahme (bei in der Regel ohnehin übergewichtigen oder adipösen Menschen)

Beide Effekte beruhen auf der Tatsache, dass eine optimale Insulinsubstitution nicht möglich ist: Sowohl Episoden der Unterzuckerung als auch die sekundäre Insulinresistenz sind ein Bestandteil der Insulingabe und erzeugen beim Patienten am Beginn seiner Insulinkarriere Angst und Unwohlsein. Hinzu kommt noch die Blutzuckermessung als zusätzlicher Aufwand.

All diese Barrieren gegenüber einer Insulintherapie sind auf die Gabe eines GLP-1-Rezeptoragonisten nicht übertragbar. Diese Substanzklasse ist durch eine niedrige Hypoglykämierate und einen günstigen Gewichtsverlauf charakterisiert.

Einsatz von Lixisenatid (Lyxumia®) in der Praxis

Lixisenatid – ein 1× täglich verabreichter GLP-1-Rezeptoragonist – belegt einen wesentlichen zusätzlichen Nutzen für 2 Untergruppen von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

- Bei Therapieversagen einer inkretinbasierten Therapie mit DPP-4-Hemmer: Mit Lixisenatid kann das inkretinbasierte Therapieprinzip nach Versagen einer Behandlung mit DPP-4-Hemmern logischerweise fortgesetzt werden:
 - GLP-1-Rezeptoragonisten stellen eine pharmakologische Aktivierung des GLP-1-Rezeptors beim Defizit des körpereigenen GLP-1 her.
 - GLP-1-Rezeptoragonisten werden durch DPP-IV nicht deaktiviert.
 - Lixisenatid ist durch starke, glukoseabhängige postprandiale Zuckersenkung charakterisiert.
 - Im Rahmen des GetGoal-Studienprogramms hat Lixisenatid seine Effizienz in der Kombinations-therapie mit oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff und Pioglitazon) bewiesen.
- In der Kombination mit Basalinsulin: Lixisenatid ist neben Exenatid der einzige GLP-1-Rezeptoragonist mit Zulassung für die Kombinations-

therapie mit einem Basalinsulin; die Zulassung beruht auf Resultaten dreier, prospektiver, randomisierter klinischer Studien [1–3].

Studienergebnisse nach 24 Behandlungswochen zeigen zugunsten der Kombination Lixisenatid + Basalinsulin + OAD versus Placebo + Basalinsulin + OAD

- einen statistisch signifikanten Abfall im HbA_{1c} und des postprandialen Blutzuckers
- Gewichtsabnahme
- Reduktion der Insulindosis
- einen Anteil der Patienten mit guter Diabetes-Einstellung ($HbA_{1c} > 7\%$) ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme.

Damit stellen Lixisenatid mit ausgeprägtem, postprandialem glukoseabhängigem Effekt und Basalinsulin mit starker Drosselung der hepatischen Glukoseproduktion und somit besonders starker Senkung des Nüchternblutzuckers eine ideale therapeutische Kombination dar.

Der Lyxumia-Pen

Nach einer langen Entwicklungsphase von > 40 Monaten ist es den Produktdesignern und Technikern gelungen, ein einfaches, genaues und hochakzeptiertes Applikationsgerät zu entwickeln. In der Entwicklung wurde großer Wert gelegt auf:

- Unterscheidbarkeit untereinander und von Produkten der Mitbewerber
- Benutzerstudien zur Handhabbarkeit
- Vermeidung der Falschanwendung
- Lesbarkeit der Gebrauchsinformation

Das Material wurde aus 140 Varianten ausgewählt, ca. 50 verschiedene Tests je Farbe wurden durchgeführt, taktile Elemente waren sorgfältig ausgewählt.

Schließlich demonstrierte eine Pilotstudie zur Anwenderfreundlichkeit (30 Patienten, Pen und Gebrauchsinformation wurden zur Verfügung gestellt, kein Training) eine sehr gute Gesamtbewertung mit einem minimalen Zeitaufwand.

Der Lyxumia®-Pen ist ein preisgekröntes Medizinprodukt: Neben bisherigen Auszeichnungen wurde aus 3000 Ein-

reichungen von > 1000 Unternehmen der Lyxumia®-Pen mit dem Good Design Award 2013 ausgezeichnet. Der renommierte Preis ist eine der wichtigsten Auszeichnungen im Bereich des innovativen Produktdesigns und auf der ganzen Welt bekannt.

Fazit

- Die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-agonisten ist ein wichtiger therapeutischer Ansatz in der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes mellitus.
- Lixisenatid (Lyxumia®) ist in der Kombination mit oralen Antidiabetika und/oder Basalinsulin zugelassen.

- Der Lyxumia®-Pen ist ein sicherer anwenderfreundlicher Fertigpen zu Lixisenatid-Verabreichung.

Literatur:

1. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al.; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 910–7.
2. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013; 36: 2489–96.

3. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013; 36: 2497–503.

Weitere Informationen:

Sanofi -Aventis GmbH, Österreich
Dr. Roman Mihaljevic
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail:
roman.mihaljevic@sanofi.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 $\times$ H₂O (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 Gewebehypoxie 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.

Forxiga™ (Dapagliflozin): Die neue Behandlungsoption 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 Filmtablett, 14 St. 28 St. A10BX09 01. 08. 2013).

² Forxiga™ Fachinformation (Stand: Oktober 2013).



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 Sulfonylharnstoffen oder
- als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin

Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zur Umschlagflappe und zum obenstehenden Inserat

Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, **ATC Code:** A10BX09, **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Forxiga 5mg 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. Forxiga 10mg 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 Blutzucker-senkenden 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. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** 10/2013

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.

732AT13PR06130-01 ID 38111, 07/2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogon mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), ([2,20 mg/ml]), Phenol ([0,80 mg/ml]), ([1,00 mg/ml]), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.

Stand: April 2011

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

1. 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:** Kinden 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 < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). Erwachsene HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (< -2 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. Lösungsmittel-spritze: 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

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:** Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BX10. **Stand der Information:** September 2013.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten 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. Medikamenten 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 & Pachernegg, 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 Hinweis Pfeilen 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 & Pachernegg 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 (REI)
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 