

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Bewegungstherapie bei Adipositas und Fettstoffwechselstörungen
P. Haber

Pharmakologische Ansätze in der Adipositas therapie
M. Lechleitner

Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Medikamente
P. Wolf, Y. Winhofer, M. Krebs

News-Screen
A. Luger

Ein Hormon stellt sich vor: Oxytocin
G. Vila

Kurzfassung der ESP-Guidelines: Diabetes and Pregnancy
J. Harreiter, A. Kautzky-Willer

Der Schilddrüsenfall: Chronische Immunthyreoiditis
G. Zettinig, O. Koperek, M. Krebs, A. Gessl,
H. Dobnig, W. Buchinger

Bestellen Sie Ihr
Gratis-e-Abo:

www.kup.at/gratis-abo

Member of the



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

ÖSTERREICHISCHE
SCHILDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION

Offizielles Organ der
Österreichischen Schilddrüsengesellschaft

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. 08Z037833 M, Verlagsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Inhalt

Editorial	49
A. Luger	
ADIPOSITAS	
Bewegungstherapie bei Adipositas und Fettstoffwechselstörungen	50
P. Haber	
Pharmakologische Ansätze in der Adipositasstherapie	55
M. Lechleitner	
SCHILDDRÜSE	
Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Medikamente	58
P. Wolf, Y. Winhofer, M. Krebs	
RUBRIKEN	
News-Screen	64
A. Luger	
Ein Hormon stellt sich vor	
Oxytocin	67
G. Vila	
Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines	
Diabetes and Pregnancy	70
J. Harreiter, A. Kautzky-Willer	
Der Schilddrüsenfall	
Chronische Immunthyreoiditis	74
G. Zettinig, O. Koperek, M. Krebs, A. Gessl, H. Dobnig, W. Buchinger	
Für Sie gelesen	77
Pharma-News	78
Hinweise für Autoren	79
Impressum	73



Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. anfisa focusova/shutterstock.com. **2.** maxicam/shutterstock.com. **3.** Twonix Studio/shutterstock.com. **4.** Zettinig: Abb 1, S. 78: Histologischer Schnitt durch eine normale Schilddrüse. Ein großer Teil des Gewebes besteht aus kolloidgefüllten Follikeln.

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Eisenmenger, Bruck/Leitha
C. Fürnsinn, Wien
A. Giuliani, Sterzing
K. Kapelari, Innsbruck

P. Pietschmann, Wien
S. Pilz, Graz
C. Scheuba, Wien
S. Schwarz, Innsbruck

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich darf Ihnen eine neue Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* vorlegen und hoffe, dass Sie darin wiederum für Sie interessante und relevante Beiträge finden.

Zwei Artikel des vorliegenden Heftes behandeln ganz unterschiedliche Ansätze der Therapie der Adipositas, eines aufgrund der steigenden Prävalenz zunehmenden Problems, mit dem sich nahezu alle Teilbereiche der Medizin auseinandersetzen müssen. Im ersten Beitrag behandelt **Herr Professor Dr. Paul Haber** die neben der Reduktionsdiät zweite wesentliche Säule der Therapie, aber auch Prävention von Adipositas und Fettstoffwechselstörungen, nämlich die Bewegungstherapie. Neben der Wiederholung des Einmaleins des Energiehaushalts werden dabei praktische, im Alltag leicht umsetzbare Tipps zur Steigerung des Tagesenergieumsatzes gegeben. Ein bisher nicht sehr erfolgreiches Kapitel der Pharmakotherapie, nämlich die medikamentöse Therapie der Adipositas, behandelt **Frau Professor Dr. Monika Lechleitner**. Leider steht dazu in Österreich nur eine Substanz, nämlich Orlistat, zur Verfügung, die aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur beschränkt von Betroffenen angenommen wird. Es werden aber auch Pharmaka besprochen, die ihre primäre Indikation in der Therapie des Diabetes mellitus, der Depression oder der Epilepsie haben und als Nebenwirkung zur Gewichtsreduktion führen.

Zahlreiche Medikamente aus ganz unterschiedlichen Indikationsbereichen wie der Therapie von Herzrhythmusstörungen, psychischen oder Krebs-Erkrankungen bewirken zum Teil häufig Störungen der Schilddrüsenfunktion. Dabei kann entweder eine Überfunktion oder eine Unterfunktion induziert werden, die auf ganz unterschiedliche Pathomechanismen zurückzuführen sind. **Herr Dr. Peter Wolf, Frau Dr. Yvonne Winhofer und Herr Professor Dr. Michael Krebs** bieten in ihrem Beitrag eine schöne Übersicht über die erforderliche Diagnostik sowie die Pathomechanismen und die Therapie der medikamentös verursachten Funktionsstörungen der Schilddrüse.

In der im letzten Heft eingeführten und gut angenommenen Rubrik „Der Schilddrüsenfall“ behandeln diesmal **Herr Dozent Dr. Georg Zettinig** und Ko-Autoren eine der häufigsten Schilddrüsenerkrankungen, nämlich die chronische Immunitäthyreoiditis. Dabei wird der Bogen von einem historischen Rückblick über die Histologie und Sonographie zur Therapie gespannt. Die Online-Version bietet auch einen Link zu den Videos der Sonographie bzw. ist in der Druckversion dieser Link auch entsprechend erwähnt.

Herr Dr. Jürgen Harreiter und Frau Professor Dr. Alexandra Kautzky-Willer präsentieren die *Clinical Practice Guidelines* der Endocrine Society zu Diabetes und Schwangerschaft und stellen sie dabei auch den gültigen Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft zu diesem Thema gegenüber. Die Bedeutung von Screening, Therapie, aber auch der Betreuung nach der Geburt werden dabei zusammengefasst.

In der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ behandelt diesmal **Frau Dozent Dr. Greisa Vila** Oxytocin, dem neben seiner seit Langem bekannten Bedeutung während der Geburt und Laktation sowie des Orgasmus in den vergangenen Jahren immer mehr Rollen im psychosozialen Bereich, bei der Appetitregulierung sowie der Stressantwort zugeschrieben werden.

Wie immer hoffe ich, dass wir Ihnen mit dieser Ausgabe behilflich sein können, auf dem komplexen Gebiet der Endokrinologie und des Stoffwechsels *à jour* zu bleiben, und wir nehmen gerne Anregungen für Beiträge Ihres Interessensgebietes entgegen.

Ich verbleibe mit den besten Grüßen

Ihr



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Bewegungstherapie bei Adipositas und Fettstoffwechselstörungen

P. Haber

Kurzfassung: Die physiologische Ursache der Adipositas ist eine langfristig positive Energiebilanz. Eine Verringerung des durchschnittlichen Energieumsatzes im Berufsalltag ohne Kompensation in der Freizeit und eine geringe Zunahme der durchschnittlichen täglichen Energieaufnahme in den vergangenen Jahrzehnten sind die Grundlage der modernen Adipositasepidemie. Die physiologische Voraussetzung zum Abbau von Körperfett ist eine langfristig negative Energiebilanz. Zusätzliche körperliche Bewegung, sowohl als Alltagsbewegung als auch als sportliches Training, ohne Kompensation durch vermehrte Nahrungsaufnahme, macht dies möglich. Dies führt zu einem Abbau von Körperfett, bis sich eine neue Energiehomöostase bei geringerem Gewicht und Körperfett einstellt. Für eine bleibende Wirkung ist es allerdings erforderlich, dass das Bewegungsprogramm im Prinzip lebenslanglich beibehalten wird, da sich bei Verminderung der Bewegungsenergie wieder eine positive Energiebilanz einstellt.

Die Wirkung von aerobem Ausdauertraining auf die Blutlipide ist bescheiden. Die Hauptwirkung besteht in einer Änderung der Zusammensetzung des LDL-Cholesterins (Abnahme der „Small-dense“-LDL-Partikel) und einer Zunahme der HDL2-Subfraktion. Speziell die Wirkung auf die Lipide wird bereits mit Bewegung mit geringer Intensität (Gehen) erreicht. Die Fitness ($\dot{V}O_{2max}$) hat keinen zusätzlichen Einfluss. Eine deutlich stärkere Wirkung auf die Lipide als Ausdauertraining scheint ein Muskelaufbautraining mit Vermehrung von Muskelmasse zu haben.

Schlüsselwörter: Adipositas, Fettstoffwechsel, Blutlipide, Bewegung, Training

Abstract: Kinesitherapy in Obesity and Dyslipoproteinemia. The physiological reason of obesity is a positive energy balance over a long time. The decrease of occupational energy turnover without compensation during leisure time is the basis of epidemic obesity in our time. The condition for the decrease of body fat is a negative

energy balance over a long time. This is made possible by additional physical activity, which is not compensated for by more calorie intake. This causes a decrease of body fat until a new energy homeostasis with less weight and body fat is reached. The condition for a lasting effect is the life-long continuation of physical activity. A lowering of energy turnover by physical activity will again cause a positive energy balance.

The effect of physical activity on blood lipids is modest. The main effect is a change in the composition of LDL cholesterol (decrease of the atherogenic small dense LDL particle) and an increase of the HDL2 subfraction. Modest intensity (walking) is already effective, especially on blood lipids. Fitness ($\dot{V}O_{2max}$) has no additional effect. Muscle training with an increase of muscle mass seems to have a more pronounced effect on blood lipids. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (2): 50–4.**

Key words: obesity, fat metabolism, lipoprotein, physical activity, training

■ Begriffsbestimmungen

Bewegung ist der Überbegriff für die Erhöhung des Energieumsatzes durch Muskelaktivität und umfasst auch Muskelaktivitäten ohne Bewegung im physikalischen Sinn, z. B. bei isometrischer Kontraktion.

Um den Einfluss von Bewegung weiter differenzieren zu können, ist es sinnvoll, zwischen Alltagsaktivität in Beruf und Freizeit zu unterscheiden, die meist einem Leistungsenergieumsatz bis zu 4 metabolischen Einheiten (MET) zugeordnet werden kann, und Training zur Verbesserung oder Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit, das – abhängig von Alter und Trainingszustand – mindestens eine Leistung von 5–6 MET voraussetzt.

Adipositas

Adipositas ist ein Überschreiten des geschlechtsspezifischen Normalbereiches für den Körperfettanteil (KFA) am Körpergewicht von 20–30 % bei Frauen und 10–20 % bei Männern. Üblicherweise wird zur Einschätzung des Ernährungszustandes der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen, der wie folgt berechnet wird:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{[\text{Körperlänge (in m)}]^2}$$

Der BMI repräsentiert daher nicht unmittelbar den KFA, sondern setzt nur Gewicht und Körpergröße in Beziehung. Für die Beurteilung des Ernährungszustandes im Einzelfall, insbesondere bei Werten des BMI im Grenzbereich, ist die Bestimmung des Körperfettanteiles erheblich zuverlässiger, z. B. mit der Bioimpedanzmethode, die in Form von einschlägigen Waagen leicht verfügbar ist. So kann sich beim Vergleich von 2 Personen von gleicher Größe und Gewicht und somit gleichem BMI zeigen, dass eine Person muskulös mit geringem KFA, die andere Person hingegen weniger muskulös und dafür adipös ist.

Die metabolische Einheit (MET)

Die Angabe einer Leistung in MET gibt an, um das Wievielfache der anliegende Leistungsenergieumsatz gegenüber dem Grundumsatz erhöht ist. Da im Grundumsatz alle anthropometrischen Variablen enthalten sind, macht die Angabe in MET eine Leistung auch bei unterschiedlicher Körpergröße und Geschlecht vergleichbar.

Die MET-Stunde

Die MET-Stunde ist die Angabe für eine Energiemenge, die anfällt, wenn der Grundumsatz eine Stunde anliegt. Eine bestimmte Menge von MET-Stunden, z. B. 16, kann auf verschiedene Weise zustande kommen: z. B. 2 Stunden Laufen

Eingelangt am 17. Februar 2014; angenommen am 10. März 2014

Aus der Ordination Prof. Haber, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Paul Haber, A-1090 Wien, Julius-Tandler-Platz 6; E-Mail: paul.haber@meduniwien.ac.at

mit hoher Leistung von 8 MET oder 4 Stunden Gehen mit geringerer Leistung von 4 MET.

Das Physical Activity Level (PAL)

Das PAL errechnet sich aus:

$$\frac{\text{Tagesenergieumsatz (über 24 h)}}{\text{Grundumsatz (über 24 h)}}$$

Das PAL gibt an, um das Wievielfache der Tagesenergieumsatz den Grundumsatz übersteigt, und macht, ähnlich wie die MET, den Tagesenergieumsatz verschieden großer Menschen vergleichbar.

■ Über die Ursachen der Adipositas-epidemie

Die häufig vorgebrachte genetische Veranlagung kann möglicherweise in seltenen Einzelfällen von Bedeutung sein. Für die Entwicklung der modernen Adipositas-epidemie während der vergangenen 5 Dekaden sind genetische Ursachen aber im Wesentlichen bedeutungslos. So waren in den USA Anfang der 1960er-Jahre 11 % der damaligen erwachsenen Bevölkerung zwischen 20 und 74 Jahren adipös (BMI > 30) und 2009 waren es 36 %. Abbildung 1 illustriert diese Entwicklung.

Da mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass sich im Verlauf von 1–2 Generationen derart gravierende genetische Veränderungen massenhaft ereignet haben, sind andere Faktoren maßgeblich.

Tatsächlich gibt es für eine Zunahme an Körperfett nur eine einzige physiologische Ursache: eine längerfristig positive Energiebilanz. Das heißt, dass über längere Zeit die durchschnittlich pro Tag mit der Nahrung aufgenommene Energiemenge größer ist als die durch den Grundumsatz, die nahrungsmittelinduzierte Thermogenese und Bewegung insgesamt umgesetzte durchschnittliche Energiemenge pro Tag. Und jede Kalorie, die aufgenommen, aber nicht umgesetzt wird, wird in Form von Fett in den Depots abgelagert. Andere viel diskutierte Faktoren, wie Psyche, Beruf oder sozialer Status, sind nicht die eigentlichen Ursachen, sondern sie fördern, mehr oder weniger wirksam, Verhaltensweisen, die ihrerseits eine positive Bilanz begünstigen.

Die Energiebilanz kann im Wesentlichen mit 2 Stellschrauben beeinflusst werden: Die eine ist die Energieaufnahme mit der Nahrung und die andere ist der Energieumsatz durch Bewegung (Grundumsatz und nahrungsmittelinduzierte Thermogenese sind relativ konstant). Als eine wesentliche Ursache der

Adipositas-epidemie kann daher angenommen werden, dass heute sehr viele Menschen über lange Zeit (viele Jahre) eine zumindest leicht positive Energiebilanz aufweisen und dass sich das in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt hat. Und ein kumulierter Überschuss von 9000 kcal macht dann 1 kg Körperfett aus.

In den USA, die sicher als repräsentativ für den westlichen Lebensstil gelten können, zeigen Verlaufsbeobachtungen, dass tatsächlich über die letzten Dekaden die durchschnittliche tägliche Energieaufnahme etwas zugenommen hat (zwischen 1970 und 2000 um 170 kcal bei Männern und 330 kcal bei Frauen [1]). Von 1960–2008 hat dafür der tägliche berufsbedingte Energieumsatz um 140 kcal bei Männern und 124 kcal bei Frauen abgenommen. Mit einer kumulativen Umrechnung der jeweiligen Abnahme des berufsbedingten Energieumsatzes in Kilogramm Körperfett schätzen die Autoren eine Gewichtszunahme, die mit dem in den regelmäßigen National Health And Nutritional Examination Survey- (NHANES-) Erhebungen festgestellten, tatsächlichen, mittleren Körpergewicht zu den jeweiligen Zeitpunkten auffallend gut übereinstimmt [2]. Auch für die Tätigkeit im Haushalt ist eine ähnliche Tendenz zu beobachten [3]. Ganz offensichtlich ist der Rückgang des berufsbedingten Energieumsatzes nicht durch eine entsprechende Erhöhung des Energieumsatzes (= Bewegung) in der Freizeit ausgeglichen worden.

■ Körperfett abnehmen

Körperfett abnehmen setzt eine langfristige Umkehrung dieser Situation, also eine negative Energiebilanz voraus. Das ist auch schon die einzige, wirklich maßgebliche physiologische Voraussetzung. Es ist völlig gleichgültig, auf welche Weise die negative Energiebilanz zustande kommt: durch Verminderung der Energieaufnahme mit der Ernährung (Diäten), Erhöhung des Energieumsatzes durch Bewegung oder durch beides. In einer eigenen Studie konnte gezeigt werden, dass bei 2 Gruppen von abnahmewilligen Frauen nach 8 Wochen der

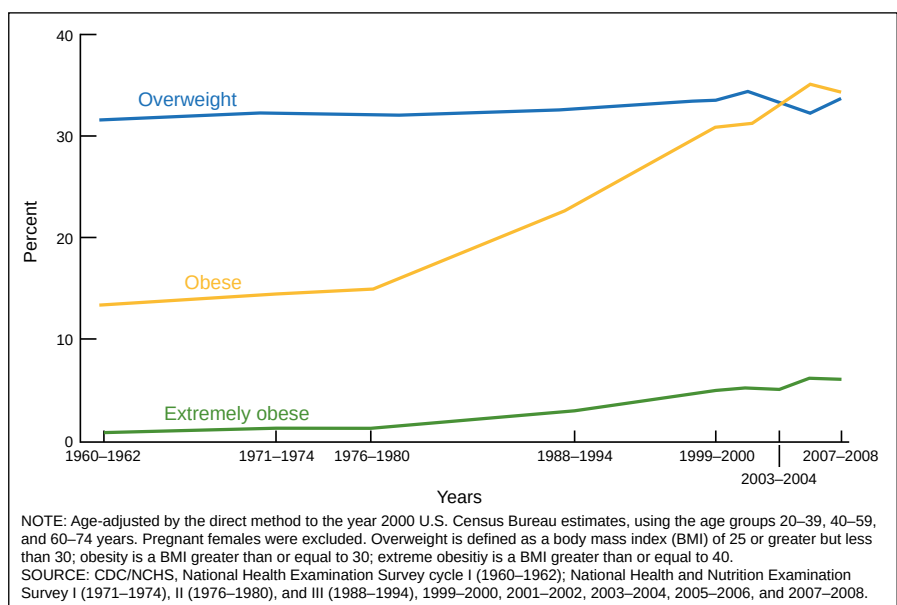


Abbildung 1: Adipositas-trend bei US-amerikanischen Erwachsenen von 1960–2010. Jeweiliger Anteil an der Gesamtbevölkerung in Prozent. Quelle: [Centers for Disease Control and Prevention. NCHS Health E-Stat. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960–1962 Through 2007–2008. http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_07_08/obesity_adult_07_08.htm. Public Domain].

siehe
Printversion

Körperfettabbau nicht signifikant verschieden war, unabhängig davon, ob ein mittleres tägliches Energiebilanzdefizit von 400 kcal durch Diät alleine oder zur Hälfte durch Diät und zur Hälfte durch 3 Laufeinheiten pro Woche erreicht worden ist. Allerdings hatte die ergometrisch gemessene Leistungsfähigkeit bei den Läuferinnen deutlich zugenommen [4]. Es ist also egal, was man isst, z. B. Diäten mit wenig Fettanteil (*low fat*) oder geringem Kohlenhydratanteil (*low carb*), oder wann man isst: *Dinner cancelling* ist nur effektiv, wenn die Abendmahlzeit ersatzlos gestrichen und nicht durch größere Portionen oder mehr Mahlzeiten tagsüber kompensiert wird. Auch ist egal, welcher Nährstoff während eines Trainings abgebaut wird; das so genannte *fatburning training* mit niedriger Intensität zur überwiegenden Fettsäureoxidation ist lediglich eine etwas naive Fehlinterpretation physiologischer Grundlagen. Entscheidend ist das langfristige Energiebilanzdefizit, das hauptsächlich den Abbau von Körperfett regelt. Bei radikal kalorienreduzierten Diäten ist in der Regel nur der kleinere Teil des Gewichtsverlustes auch Körperfett. Dazu kommt noch die Verringerung des Darminhaltes, die Mobilisierung und Ausscheidung von Gewebswasser und bei Fastenkuren auch noch ein absolut unerwünschter Abbau von Muskelmasse (zur Deckung des basalen Proteinbedarfs).

Der Grundumsatz (GU) kann bei Männern mit 1 kcal/kg Normalgewicht/Stunde gut geschätzt werden und bei Frauen mit 0,9 kcal. Das PAL (*physical activity level*) beträgt bei westlicher Lebensweise etwa 1,5. Das ergibt für Männer mit österreichischem Durchschnittsgewicht (75 kg) 2700 kcal/Tag und für ebensolche Frauen (65 kg) 2100 kcal pro Tag. Im Prinzip gibt es ein Regelsystem, das die Energieaufnahme erstaunlich exakt an den Umsatz anpasst, sodass Menschen über viele Jahre ihr Gewicht konstant halten können, wobei die Energie- (Nahrungs-) Aufnahme über den Appetit geregelt wird [5]. Diese Regelung scheint aber nur dann ausreichend gut zu funktionieren, wenn das PAL $\geq 1,7$ ist, was von mehr als der Hälfte der Menschen mit westlichem Lebensstil heute nicht erreicht wird [6]. Bei vielen Menschen ist daher der Appetit tendenziell größer als dem tatsächlichen Tagesenergieumsatz entspricht (dazu kommt, dass die Nahrungsmittelindustrie massenhaft mit Fett und Zucker angereicherte Nahrungsmittel anbietet, die wegen ihrer hohen Energiedichte die Energieaufnahme fördern). Leider reichen schon sehr geringe regelmäßige Energiebilanzüberschüsse, um langfristig beträchtliche Gewichtszunahmen zu bewirken. Ein täglicher Bilanzüberschuss von 50 kcal, das sind 3 Stück Würfelzucker,

kumuliert auf 18.000 kcal pro Jahr – das sind 2 kg Körperfett und 20 kg in 10 Jahren. Der Versuch, den niedrigen Tagesenergieumsatz nur durch diätetische Maßnahmen auszugleichen, würde bedeuten, dass sehr viele Menschen über lange Zeit – eigentlich für immer – etwas weniger essen müssen, als sie eigentlich Lust haben. Das mag erklären, warum Diät-Empfehlungen alleine, welcher Art auch immer, langfristig keinen durchschlagenden Effekt zu haben scheinen. Zusammenfassend kann man sicher feststellen, dass die Adipositas-epidemie keineswegs nur ein Problem von zu viel Ernährung, sondern mindestens so sehr auch ein Problem von zu wenig Bewegung ist, wobei dieser Aspekt bislang in der Regel sträflich vernachlässigt wird.

■ Wie viel Energie kann mit Bewegung zusätzlich umgesetzt werden?

Beispielhaft für die Effizienz von Muskelaktivität einige Ergebnisse einer Studie mit Muskelaufbautraining mit 10 Frauen und 4 Männern (Alter 76 ± 3 Jahre) über 3 Monate, die in Tabelle 1 dargestellt sind [7]. Muskeltraining deswegen, weil dessen Effekt auf den Fettabbau in der Regel stark unterschätzt wird. Beim Muskelaufbautraining ist zu berücksichtigen, dass zwar der Energieumsatz während des Trainings geringer ist als bei einem Ausdauertraining, dass aber 1 kg zusätzliche Muskelmasse einen zusätzlichen Grundumsatz von ca. 20 kcal in 24 Stunden bewirkt, auch an den Tagen ohne Training.

Die Abnahme des Körpergewichts um 1,1 kg setzte sich zusammen aus einem Abbau von 2,9 kg Körperfett (ohne Diät-Empfehlung) und einem Zuwachs an Muskelmasse von 1,8 kg (die Muskelkraft hatte um 30–50 % zugenommen).

Bewegung im Zusammenhang mit Körperfettabbau wird häufig mit sportlichem Training assoziiert. Tatsächlich ist aber die Alltagsbewegung in Beruf und Freizeit von noch größerer Bedeutung, wie die erwähnten Studien zur Entwicklung des beruflichen Energieumsatzes demonstrieren. Adipöse Menschen verbringen im Alltag mehr Zeit sitzend als schlanke Menschen und diese mehr Zeit stehend und gehend, was eine Differenz von ca. 110 kcal/Tag ausmacht [8].

Eine wichtige Aufgabe der Bewegungstherapie ist es also, wieder mehr Bewegung in den Alltag sowie in Beruf und Freizeit zu bringen. Was bringt es nun, wenn es gelingt, 1 Stunde Sitzen pro Tag, mit einer Leistung von 1,5 MET, durch 1 Stunde Gehen oder eine vergleichbare Tätigkeit mit 4 MET (Gehen mit 5 km/h) zu ersetzen? Von den 4 MET-Stunden, die mit Gehen umgesetzt werden, müssen jene 1,5 abgezogen werden, die sowieso angefallen wären. Das ergibt einen Nettomehrumsatz von 2,5 MET-Stunden, das sind ca. 190 kcal, was das PAL um etwa 0,1 erhöht. Wird das an 5 Tagen der Woche praktiziert und die Nahrungsaufnahme konstant gehalten, ergibt sich eine negative Energiebilanz von 940 kcal/Woche und alle 8 Wochen das Äquivalent von 1 kg Körpergewicht.

Sportliches Training ist energetisch grundsätzlich ähnlich zu sehen. Die Leistung ist allerdings deutlich höher als bei Alltagsbelastung, sodass man mit 2 Stunden Ausdauertraining

(z. B. 3×40 oder 2×60 Minuten) mit 6–7 MET auf einen ähnlichen Nettoenergieumsatz pro Woche kommt wie mit 5 Stunden Gehen. Körperliches Training hat zusätzlich den Vorteil, dass, im Gegensatz zur Alltagsbewegung, auch die Fitness ($\dot{V}O_2\text{max}$ bzw. METmax) verbessert wird, was zusätzlich erhebliche präventive Vorteile bringt. Alltagsbewegung und Training zusammen ergeben ein Nettokaloriendefizit von ca. 2000 kcal pro Woche, entsprechend ca. 1 kg Körpergewicht pro Monat. Die Nahrungsaufnahme muss allerdings wie erwähnt konstant gehalten werden.

Leider geht das nicht endlos weiter, weil durch die Gewichtsabnahme auch der Tagesenergieumsatz abnimmt und sich nach einiger Zeit eine neue ausgeglichene Energiebilanz einstellt, nun aber bei geringerem KFA und Körpergewicht. Soll noch weiter Körperfett abgebaut werden, so muss der Bewegungsumfang weiter erhöht und/oder die Energieaufnahme verringert werden, worauf sich nach einiger Zeit wieder eine neue ausgeglichene Energiebilanz mit konstantem, jetzt wieder niedrigerem KFA einstellt. Leider hält der Zustand des verringerten KFA nur so lange an, wie der entsprechende Bewegungsumfang aufrechterhalten wird. Wird dieser wieder eingeschränkt, so wird die Energiebilanz positiv und der KFA steigt wieder an. Bewegungsprogramme müssen daher grundsätzlich lebenslang als Teil des normalen Lebensstils konzipiert sein. Eine „kurmäßige“ Anwendung von beschränkter Dauer ist langfristig wirkungslos (ebenso wie eine auf beschränkte Zeit angelegte medikamentöse Diabetes-Therapie).

Einige Tipps, um Alltagsbewegung und Training in den Alltag zu integrieren:

- Trainieren Sie immer an den gleichen Tagen zur gleichen Uhrzeit.
- Tragen Sie die Trainingstermine langfristig in Ihren Vormerkkalender ein.
- Benützen Sie keine Rolltreppen oder Aufzüge.
- Parken Sie das Auto 1 km entfernt vom Ziel.
- Steigen Sie bei Benützung der öffentlichen Verkehrsmittel 1–2 Stationen früher aus.
- Benützen Sie einen Schrittzähler und machen Sie täglich zusätzliche 5000 Schritte.

■ Bewegung und Fettstoffwechselstörungen

Der günstige Einfluss von Bewegung und Fitness auf das Mortalitätsrisiko aus jeglicher Ursache (inklusive KHK, Karzinome oder Infektionen) ist bekannt, wobei die ergometrisch bestimmte aerobe Fitness als einzelner Prädiktor einen stärkeren Einfluss hat als Bewegung (z. B. MET-Stunden pro Woche) alleine [9]. Daher überrascht es ein wenig, dass Bewegung und auch aerobes Ausdauertraining mit Verbesserung der Fitness (z. B. Zuwachs an $\dot{V}O_2\text{max}$ nach einer Trainingsperiode) die Blutlipidwerte nicht entscheidend verbessern [10–12]. Ein Effekt, der durch die Bestimmung des Gesamtcholesterins und seiner Teilfraktionen sowie der Triglyzeride leicht übersehen wird, ist allerdings die Veränderung innerhalb der Teilfraktionen HDL- und LDL-Cholesterin. So kommt es innerhalb des LDL-Cholesterins zu einer Verringerung der atherogenen kleinen „Small-dense“-LDL-Partikel und innerhalb der HDL-Fraktion zu einer Zunah-

me der HDL2-Subfraktion, der die hauptsächliche antiatherogene Wirkung des HDL zugeschrieben wird [13]. Für die Beeinflussung speziell der Blutlipide scheint, im Gegensatz zum Mortalitätsrisiko aus jeglicher Ursache, der Energieumsatz durch Bewegung und weniger die ergometrisch gemessene Fitness bereits der Haupteinflussfaktor zu sein [14]. Das heißt, dass Bewegung mit geringer Intensität, wie Gehen mit 4 km/h, bereits voll wirksam ist.

Einen möglicherweise stärkeren Effekt auf die Blutlipide als aerobes Ausdauertraining hat ein Muskelaufbautraining, das einen Zuwachs an Muskelmasse zur Folge hat [15, 16].

Für die Praxis der Bewegungstherapie bedeutet das, dass nicht nur für die Prophylaxe und Therapie der Sarkopenie, sondern speziell auch für die Indikation Fettstoffwechselstörungen ein Muskelaufbautraining in den Therapieplan aufgenommen werden sollte.

Abschließend soll nochmals betont werden, dass Bewegungstherapie bei internistischen Indikationen nur so lange wirkt, wie sie auch tatsächlich durchgeführt wird. Bewegungstherapie in Form von Alltagsbewegung und Training sollte daher grundsätzlich lebenslanglich, als Teil des persönlichen Lebensstils konzipiert sein – über die Schwierigkeiten der praktischen Umsetzung ist sich der Autor völlig im Klaren.

■ Relevanz für die Praxis

Es werden die Bedeutung der Bewegung im Beruf und in der Freizeit für die Genese der modernen Adipositasepidemie sowie die Möglichkeiten und Limitierungen von Bewegung zur Therapie der Adipositas und von Fettstoffwechselstörungen beleuchtet. Konkrete Tipps zur Etablierung von Bewegung im Alltag. Die Bedeutung der lebenslangen Fortsetzung des Bewegungsprogramms wird betont.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in intake of energy and macronutrients – United States, 1971–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 80–2.
2. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One* 2011; 6: e19657.
3. Archer E, Shook RP, Thomas DM, et al. 45-Year trends in women's use of time and household management energy expenditure. *PLoS One* 2013; 8: e56620.
4. Strasser B, Spreitzer A, Haber P. Fat loss depends on energy deficit, independently of the method for weight loss. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 428–32.
5. Levine JA, Kotz CM. NEAT – non-exercise activity thermogenesis – egocentric & geocentric environmental factors vs. biological regulation. *Acta Physiol Scand* 2005; 184: 309–18.
6. Black AE, Coward WA, Cole TJ, et al. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 72–92.
7. Wieser M, Haber P. The effects of systematic resistance training in the elderly. *Int J Sports Med* 2007; 28: 59–65.
8. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 2005; 307: 584–6.
9. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 754–61.
10. Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, et al. Changes in blood lipids consequent to aerobic

exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism* 2001; 50: 841–8.

11. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes; a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007; 121: 643–55.

12. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012; 31: 156–67.

13. Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. Association of physical fitness with LDL and

HDL subfractions in young healthy men. *Int J Sports Med* 1999; 20: 464–9.

14. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483–92.

15. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009; 48: 9–19.

16. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehab* 2005; 86: 1527–33.

Univ.-Prof. Dr. Paul Haber

Geboren 1944. Studium der Medizin an der Universität Wien, 1970 Promotion. 1978 Facharzt für Innere Medizin, 1979 Oberarzt und Leiter der pulmonologischen und leistungsmedizinischen Einrichtungen der II. Medizinischen Klinik der Universität Wien, 1984 Habilitation für das Fach Sport- und Leistungsmedizin, 1994 Additivfacharzt für internistische Sportheilkunde, 1991 Ernennung zum tit. ao. Universitätsprofessor.



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 [Patrone/ 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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone/ KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone/ KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone/ KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. 4.1 **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. 4.3 **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. *Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.* **Stand der Information:** Juni 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 48

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 (E-421), Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGBIETE:** Behandlung der Akromegalie bei – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinome mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glucagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrolytische, 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 **REZEPT-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig. *Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.* **Stand:** 02/2013

Pharmakologische Ansätze in der Adipositas therapie

M. Lechleitner

Kurzfassung: Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko für eine Reihe von Folgeerkrankungen, die die Lebensqualität signifikant einschränken und zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko beitragen. Lebensstilintervention ist die Basismaßnahme in der Behandlung von Übergewicht und Adipositas, medikamentöse Therapieformen sollen die Effektivität der Gewichtsreduktion intensivieren und eine Stabilisierung des Körpergewichts nach Gewichtsabnahme unterstützen. Zur medikamentösen gewichtsreduzierenden Therapie steht derzeit in Österreich der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung. Vor allem im

Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch Metformin sowie durch die neueren Substanzklassen der Inkretintherapeutika und SGLT-2-Inhibitoren eine Gewichtsreduktion effektiv unterstützt werden.

Schlüsselwörter: Adipositas, pharmakologische Therapie

Abstract: Drug Treatment for Obesity. Overweight and obesity are associated with various comorbidities and thus lead to impaired quality

of life and an increased mortality. Lifestyle modifications remain the cornerstone of antiobesity therapy, while drugs can be an adjunct to assist and maintain weight loss. At present, the intestinal lipase inhibitor orlistat is the only drug approved in Austria for medical therapy of obesity. For patients with type-2 diabetes, metformin and the newer classes of antidiabetic drugs, such as incretin therapeutics and SGLT2-inhibitors, can support weight loss. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (2): 55–7.**

Key words: obesity, drug treatment

■ Einleitung

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigt in den wohlhabenden Ländern kontinuierlich an. Dementsprechend ist auch eine Zunahme der Folgeerkrankungen der Adipositas, wie vor allem Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, nichtalkoholische Fettleber und Tumorerkrankungen, zu beobachten [1]. Datenerhebungen aus Österreich zeigen auf, dass rund 60 % der Bevölkerung übergewichtig oder adipös sind [1, 2].

Der Prävention und Behandlung von Übergewicht und Adipositas kommt große Bedeutung zu, um das Risiko für Folgeerkrankungen zu verringern und damit die Lebensqualität und altersentsprechende Lebenserwartung zu erhalten. Die Therapie der Adipositas umfasst grundsätzlich Lebensstilinterventionen, medikamentöse Behandlungsformen und bariatrisch-chirurgische Maßnahmen. Zu den Lebensstilmaßnahmen zählen Ernährungsempfehlungen, einschließlich der Anwendung von Formuladiäten, die Umsetzung von Bewegungsprogrammen und eine entsprechende psychologische Unterstützung [3]. Die interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten ist hinsichtlich der Effektivität und der Stabilisierung einer erzielten Gewichtsreduktion von großer Bedeutung.

Zahlreiche Einzelstudien und Metaanalysen haben unterschiedliche Diätformen hinsichtlich der Einflussnahme auf die Gewichtsreduktion evaluiert [4, 5]. Diskutiert wird dabei auch die Langzeitsicherheit von Diätformen, rezent vor allem unter Bezugnahme auf proteinreiche Varianten [6]. Eine mediterrane Ernährung erwies sich in mehreren Studien sowohl hinsichtlich der Effektivität in der Gewichtsreduktion als auch der protektiven Auswirkungen auf das kardiometabolische Risikoprofil als vorteilhaft [7–9]. Unterstützt werden günstige kardiovaskuläre Effekte durch körperliche Aktivität mit entsprechenden Ausdauer- und Krafttrainingsprogrammen [10, 11].

■ Medikamentöse gewichtsreduzierende Therapieformen

Seit Jahrzehnten werden unterschiedliche medikamentöse Therapieformen zur Gewichtsreduktion entwickelt mit Einflussnahme auf Appetit- und Sättigungsmechanismen sowie den Energieumsatz. Aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlungsformen zur Gewichtsreduktion wurde die Mehrzahl der Substanzklassen mittlerweile vom Markt genommen (Tab. 1) [12, 13]. Als rein gewichtsreduzierende Substanz steht in Österreich derzeit nur der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung [12, 14].

Orlistat wurde 1998 für die medikamentöse Therapie der Adipositas zugelassen. Die Wirkweise von Orlistat beruht auf der Hemmung der pankreatischen und gastrischen Lipase mit einer in der Folge um ca. 30 % reduzierten Fettresorption. Eine rezente Metaanalyse unter Einschluss von 22 Studien konnte für Orlistat gegenüber Placebo eine um rund 2,9 kg größere Gewichtsreduktion aufzeigen [15]. Zu den Hauptnebenwirkungen von Orlistat zählen gastrointestinale Beschwerden, insbesondere bei Zufuhr fettreicher Nahrungsmittel.

In der XENDOS-Studie war die intensivere Gewichtsreduktion unter Orlistat als Zusatzmedikation zu den Lebensstilinterventionen von einer gegenüber Placebo um 37,3 % geringeren Progression in einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 gefolgt [16]. Hinsichtlich des Fettverteilungsmusters konnte für Orlistat eine signifikante Reduktion auch des viszeralen Fettgewebes beschrieben werden [17].

Cetilistat stellt einen neu entwickelten intestinalen Lipasehemmer dar, der im Vergleich zu Orlistat eine günstigere gastrointestinale Verträglichkeit aufweisen soll [18]. In Interventionsstudien konnte für Cetilistat eine dosisabhängige Gewichtsreduktion beschrieben werden. Für die klinische Praxis steht Cetilistat noch nicht zur Verfügung.

In den USA wurden 2013 der selektive Serotonin-Rezeptoragonist Lorcaserin und die Kombination von Phenteramin mit Topiramat für die medikamentöse Therapie der Adipositas zu-

Eingelangt am 19. Februar 2014; angenommen nach Revision am 8. April 2014

Aus dem LKH Hochzirl, Zirl

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Monika Lechleitner, Ärztliche Direktorin, LKH Hochzirl, Anna-Dengel-Haus, A-6170 Zirl, Hochzirl 1; E-Mail: monika.lechleitner@tilak.at

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie zur Gewichtsreduktion – ein historischer Überblick. Mod. nach [13].

Substanz	Einführung	Wirkmechanismus	Status
Dinitrophenol	1930	Zunahme Grundumsatz	Zurückgezogen wegen Nebenwirkungen (Neuropathie, Katarakt)
Amphetamine	1936	Appetitsuppression	„Banned“: Suchtpotenzial, kardiovaskuläre Komplikationen
Amphetamin-Analoga (Phenteramin)	1959	Appetitsuppression	Zurückgezogen, erhöhtes Risiko für hämorrhagische Apoplexie
Fenfluramin	1963 (EU)	Appetitsuppression	1997 zurückgezogen (Herzklappenveränderungen, pulmonal-arterielle Hypertonie)
Dexfenfluramin	1985 (EU)	Appetitsuppression	1997 zurückgezogen (Herzklappenveränderungen, pulmonal-arterielle Hypertonie)
Orlistat	1998 (EU)	Fettresorption	Verfügbar
Sibutramin	2001 (EU)	Appetitsuppression	Zurückgezogen (erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen)
Rimonabant	2006 (EU)	Appetitsuppression	2009 zurückgezogen (psychiatrische Komplikationen)

gelassen [19, 20]. Zu berücksichtigen ist das zum Teil beachtliche Nebenwirkungsrisiko dieser medikamentös gewichtsreduzierenden Substanzen.

■ Gewichtsreduzierende Medikamente bei Komorbiditäten

Weitere Optionen zur medikamentösen Unterstützung einer Gewichtsreduktion bei Übergewicht oder Adipositas stehen für die Therapiewahl bei Diabetes mellitus Typ 2 sowie die antidepressive und antiepileptische Behandlung zur Verfügung.

Diabetes mellitus Typ 2

Metformin stellt entsprechend den Leitlinienempfehlungen die Basismedikation in der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar. Studien konnten eine Gewichtsreduktion auch bei adipösen Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus Typ 2 nachweisen [21]. Zu beachten ist, dass die Zulassung von Metformin an die Indikationsstellung bei Diabetes mellitus gebunden ist. Hinsichtlich des günstigen Effekts von Metformin auf das Körpergewicht werden unterschiedliche Mechanismen, einschließlich der Einflussnahme auf die Regulation von Appetit und Sättigung, diskutiert. Eine kürzlich publizierte Studie wies im murinen Modell eine zentrale Beeinflussung von Sättigungsmechanismen bei intrazerebroventrikulärer Metformin-Injektion nach [22].

Die zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassenen GLP-1-Analoga (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid) bewirken entsprechend den Ergebnissen aus Interventionsstudien eine deutliche Gewichtsreduktion [23].

Gewichtsreduzierend wirkt auch die kürzlich zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren. Durch Hemmung der Glukosereabsorption im proximalen Tubulus führen die SGLT-2-Inhibitoren zur Glukosurie mit einem durchschnittlichen Verlust von 70 g Glukose, entsprechend 280 kcal, pro Tag. Dapagliflozin als erster Vertreter dieses neuen Wirkprinzips führte in klinischen Studien in der Mono- und Kombinationstherapie zu einer Gewichtsreduktion von 1,5–3,0 kg in einem Zeitraum von 24 Wochen [24].

Antidepressive Therapie

Übergewicht und Adipositas zeigen häufig eine Assoziation mit depressiven Symptomen [25]. Die entsprechende antidepressive Therapie kann eine erwünschte Gewichtsreduktion unterstützen. So konnte für Milnacipran, das als Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirkt, für übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und depressiver Symptomatik eine deutliche Gewichtsreduktion und Verbesserung der metabolischen Befunde nachgewiesen werden [26].

Antiepileptische Therapie

Die antiepileptische Substanz Topiramat zeigt gewichtsreduzierende Effekte, die auch in klinischen Studien dargestellt werden konnten [27]. Nebenwirkungen, einschließlich neuropathischer Beschwerden, begrenzten den Einsatz in der rein gewichtsreduzierenden Therapie [28].

■ Zusammenfassung

Zur medikamentösen gewichtsreduzierenden Therapie steht derzeit in Österreich der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung. Vor allem im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch Metformin sowie durch die neueren Substanzklassen der Inkretintherapeutika und SGLT-2-Inhibitoren eine Gewichtsreduktion effektiv unterstützt werden.

■ Interessenkonflikt

Vorträge im Rahmen von Fortbildungen mit Unterstützung durch Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, MSD, NovoNordisk, Novartis, Sanofi und Takeda.

■ Relevanz für die Praxis

Als rein gewichtsreduzierendes Medikament steht in Österreich derzeit nur der intestinale Lipasehemmer Orlistat zur Verfügung. Im Rahmen der Therapiewahl zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 kann durch Inkretintherapeutika und SGLT-2-Inhibitoren eine Gewichtsreduktion unterstützt werden.

Literatur:

- Von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, et al. Trend in obesity prevalence in European adults cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS one* 2011; 6: 1–9.
- Großschädl F, Stronegger WJ. Regional trends in obesity and overweight among Austrian adults between 1973–2007. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 363–9.
- Laddu D, Dow C, Hingle M, et al. A review of evidence-based strategies to treat obesity in adults. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 512–25.
- Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285–93.
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. *JAMA* 2007; 297: 969–77.
- Johnstone AM. Safety and efficacy of high-protein diets for weight loss. *Proc Nutr Society* 2012; 71: 339–49.
- Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 51–7.
- Di Daniele N, Petramala L, DiRenzo L, et al. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2013; 50: 409–16.
- Paoli A, Bianco A, Grimaldi KA, et al. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic mediterranean diet and mediterranean diet maintenance protocol. *Nutrients* 2013; 5: 5205–17.
- Strasser B, Arvandi M, Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. *Obes Rev* 2012; 13: 578–91.
- Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1281: 141–59.
- Ling H, Lenz TL, Burns TL, et al. Reducing the risk of obesity: defining the role of weight loss drugs. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1308–21.
- Ioannides-Demos L, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011; 2011: 179674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006492/> [gesehen 25.04.2014].
- Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, et al. Orlistat 60 mg reduced visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity* 2011; 19: 1796–803.
- Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacological treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532–46.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–61.
- Thomas EL, Makwana A, Newbould R, et al. Pragmatic study of orlistat 60 mg on abdominal obesity. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1256–62.
- Kopelman P, Bryson A, Hickling R, et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes* 2007; 31: 494–9.
- Colman E, Golden J, Roberts M, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367: 1577–9.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity. A systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311: 74–86.
- Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121: 27–31.
- Kim HJ, Park EY, Oh MJ, et al. Central administration of metformin into the third ventricle of C57BL/6 mice decreases meal size and number and activates hypothalamic S6 kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305: R499–R505.
- Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 672658. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362858/> [gesehen 25.04.2014].
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020–31.
- Toups MS, Myers AK, Wisniewski SR, et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressive medication. *Psychosom Med* 2013; 75: 863–72.
- Abrahamian H, Hofmann P, Kinzl J, et al. Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 355–60.
- Abu-Elmatty DM, Zaitone SA. Topiramate induces weight loss and improves insulin sensitivity in dietary obese rats: comparison to sibutramine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1187–95.
- Rueda-Clausen CF, Padwal RS, Sharma AM. New pharmacological approaches for obesity management. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 467–78.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Monika Lechleitner

Studium und Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Univ.-Klinik in Innsbruck, Additivfacharzt für Endokrinologie, Geriatrie, Intensivmedizin und Nephrologie. Habilitation und kontinuierliche wissenschaftliche Tätigkeit mit Schwerpunkt Diabetes und Geriatrie. Seit 2005 Primaria für Innere Medizin und Akutgeriatrie am Landeskrankenhaus Hochzirl. Ärztliche Direktorin der LKHs Hochzirl und Natters.



Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Medikamente

P. Wolf, Y. Winhofer, M. Krebs

Kurzfassung: Die Funktion der Schilddrüse unterliegt einem strengen Regelkreis, der zahlreiche Angriffspunkte für unerwünschte Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten und Wirkstoffklassen bietet, teilweise mit klinisch relevanten Folgen. In dieser Übersichtsarbeit sollen daher einerseits die häufigsten Medikamentenwirkungen auf die Schilddrüsenfunktion beschrieben sowie andererseits auch auf die Folgen einer gestörten Resorption bei bereits bestehender Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie hingewiesen werden.

Während diese Wechselwirkungen beispielsweise für Amiodaron oder Lithium schon lange bekannt sind, kommt es vor allem durch die Entwicklung neuer immunmodulierender Wirkstoffklassen, wie Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonaler Autoantikörper, zu gehäuft beobachtungen von Schilddrüsenfunktionsbeeinträchtigungen.

Neben Lithium wird auch auf die Wechselwirkung anderer Psychopharmaka eingegangen sowie der Einfluss von Wirkstoffklassen wie Gallensäurebinder, Antazida und Phosphatbinder auf die Resorption von Levothyroxin bei bestehender Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie näher beschrieben.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, einen für den praktisch tätigen Arzt tauglichen Überblick über Medikamentenwirkungen auf die Schilddrüse zu schaffen.

Schlüsselwörter: Schilddrüse, amiodaroninduzierte Hypothyreose, amiodaroninduzierte Thyreotoxikose, Thyroxinresorption, Lithium, Medikamentennebenwirkungen

Abstract: Drugs Interfering with Thyroid Function. The complex regulation of thyroid function offers many ways for pharmacological

interference, some of them with relevant consequences for the patients.

Whereas the effects of amiodarone or lithium have been recognized for a long time, novel treatment strategies including tyrosine kinase inhibitors or monoclonal autoantibodies have recently been reported to interfere with thyroid function.

Besides lithium, side effects of other psychotropic drugs will be discussed, as well as potentially malabsorptive effects induced by bile acid sequestrants, antacids, and phosphate binders.

This review aims to provide an overview of several drugs reported in the literature to interfere with thyroid function. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (2): 58–63.**

Key words: thyroid, interfering drugs, levothyroxine absorption, amiodarone-induced hypothyroidism, amiodarone-induced thyreotoxicosis, immune modulators, lithium

■ Einleitung

Die Funktion der Schilddrüse sowie ihrer hypothalamo-hypophysär-peripheren Hormonachse obliegt einem strengen Regelkreis, der maßgeblich durch die autoregulatorische Wirkung der „freien“, nicht an ein Transportprotein gebundenen Schilddrüsenhormone L-Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) kontrolliert wird. Im Rahmen des mehrstufigen Syntheseprozesses gibt es zahlreiche Angriffspunkte für Medikamente auf die Schilddrüsenfunktion [1]. Während diese beispielsweise von Thyreostatika gezielt als Therapieansatz genutzt werden, führen auch unbeabsichtigte unspezifische Nebenwirkungen anderer Pharmaka zu klinisch relevanten Schilddrüsenfunktionsveränderungen, auf welche im folgenden Beitrag näher eingegangen werden soll.

In dieser Übersichtsarbeit sollen daher einerseits klinisch relevante Medikamentennebenwirkungen auf die Schilddrüsenfunktion beschrieben werden sowie andererseits auch auf die Folgen möglicher Wechselwirkungen und Interaktionen verschiedener Medikamente bei bereits bestehender Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie hingewiesen werden.

■ Amiodaron

Amiodaron, ein Klasse-III-Antiarrhythmikum, ist ein häufig eingesetztes Medikament zur Behandlung verschiedener Herzrhythmusstörungen. Bei 15–20 % der Patienten entwickeln sich jedoch als Folge der Behandlung Funktionsstörungen der Schilddrüse [2]. Die Angriffspunkte einer möglichen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion sind vielfältig, wobei es sowohl zu einer amiodaroninduzierten Hypothyreose (AIH) als auch zu einer amiodaroninduzierten Hyperthyreose (AIT) kommen kann [3, 4].

Die AIH wird mit einer Häufigkeit von 5–15 % etwas öfter beobachtet. Die Ursachen sind multifaktoriell. Ein häufig beobachteter leichter Anstieg der TSH-Konzentration kurzzeitig nach Therapiebeginn lässt sich durch die strukturelle Ähnlichkeit von Amiodaron zu den Hormonen der Schilddrüse erklären, was einen antagonistischen Effekt am Schilddrüsenhormonrezeptor auslöst. Dieser wird zusätzlich durch die Abschwächung der Typ-I 5'-Dejodinase-Aktivität mit in der Folge gehemmter Umwandlung von T₄ zu T₃ und damit erniedrigten Konzentrationen von T₃ bei Konzentrationsanstiegen von T₄ und reversen T₃ verstärkt [5]. Diese zu erwartenden Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter zu Therapiebeginn bedürfen in der Regel keiner Behandlung und sind klinisch nicht relevant [4].

Einer therapiebedürftigen AIH liegt wahrscheinlich eine Beeinträchtigung der Überbrückung des durch die hohe Jodbelastung ausgelösten Wolff-Chaikoff-Effekts zugrunde, die vor allem bei Frauen in jodreichen Gebieten mit vorhandenen Schilddrüsenautoantikörpern auftritt. Jede 200-mg-Tablette Amiodaron enthält 74,4 g Jodid, wovon ungefähr 10 %

Eingelangt am 2. Jänner 2014; angenommen am 12. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 29. Jänner 2014

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

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

pro Tag freigesetzt und verstoffwechselt werden. Bei einem täglich nötigen Jodbedarf von 150 µg überschreitet die aufgenommene Dosis somit den vorgeschlagenen Bedarf um die 30–100-fache Menge. Was außerdem eine Abschätzung der möglichen Auswirkungen von Amiodaron auf die Schilddrüse selbst nach Absetzen schwierig macht, ist die durch die Lipophilie des Medikaments und das dadurch große Verteilungsvolumen sehr lange Halbwertszeit von 40–60 Tagen [2, 4].

Eine manifeste oder schwerere latente AIH (TSH > 10 mU/l) sollte mit Levothyroxin behandelt werden, wobei aufgrund der antagonistischen Effekte von Amiodaron auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel meistens eine höhere Dosis zur Normalisierung der TSH-Werte notwendig ist. Vonseiten der Schilddrüse besteht somit kein Grund zur Beendigung der Amiodaron-Behandlung. Falls ein Absetzen von Amiodaron aus kardiologischer Sicht indiziert ist, lässt sich 3–4 Monate nach Therapieende in mehr als der Hälfte der Patienten eine spontane Remission der Schilddrüsenfunktion beobachten. Vor allem bei Patienten mit bereits vor Therapiebeginn bestimmbarer Schilddrüsenantikörpern kann eine permanente Levothyroxin-Substitution nötig sein [6].

Die **AIT** wird mit 2–12 % etwas seltener beobachtet, wobei Männer in jodarmen Gebieten häufiger betroffen sind. Die AIT entwickelt sich in der Regel einige Monate nach Beginn der Therapie, wobei es durch die lange Halbwertszeit selbst mehrere Monate nach dem Absetzen von Amiodaron zu einer AIT kommen kann [7]. Prinzipiell können 2 Formen der AIT unterschieden werden (Tab. 1). Als Ursache der Schilddrüsenüberfunktion bei der Typ-1-AIT wird die hohe Jodbelastung bei bereits vorbestehender Schilddrüsenerkrankung (meist latente Autonomie) angenommen, während die Typ-2-AIT durch direkte destruktive Effekte von Amiodaron ausgelöst wird [4]. Bei Auftreten der Erkrankung früh nach Beginn der Amiodaron-Behandlung, veränderter Schilddrüsenmorphologie (Knoten), erhöhter Technetium-Speicherung (in einem Knoten) in der Szintigraphie, sowie einer durch Farbdopplersonographie festgestellten gesteigerten Vaskularisierung ist von einer Typ-1-AIT auszugehen [6, 8]. In der Praxis ist eine sichere Diagnosestellung allerdings nicht immer möglich, da die durch Amiodaron bedingten hohen Joddosen die Radionuklid Aufnahme und in der Folge die Interpretation der Szintigraphie erschweren. Das zusätzliche Auftreten von Mischformen erschwert eine genaue Differenzierung [4, 6].

Die Therapie der Typ-1-AIT beruht auf einer Hemmung der exzessiven Schilddrüsenhormonsynthese durch Thyreostatika. Aufgrund der hohen Jodsättigung der Schilddrüse ist die Wirkung oft abgeschwächt, was eine höhere Dosis (z. B. 40–60 mg Thiamazol) oder eine Kombination mit Natriumperchlorat nötig macht [6, 9]. Da aufgrund der vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung (meist funktionelle Autonomie) nicht mit einer spontanen Heilung gerechnet werden kann, sollte eine definitive Sanierung geplant werden. Dafür kommt eine Operation oder – falls aus kardiologischer Sicht vertretbar – eine Radiojodtherapie nach längerem Absetzen von Amiodaron infrage. Die Therapie der Wahl der Typ-2-AIT sind Glukokortikoide (z. B. 25–50 mg Prednisolon) [6, 10–12], wobei eine aus kardiologischer Sicht meistens nicht sinnvolle Beendigung der Amiodaron-Therapie nicht zu einer verbesserten Heilungsrate

Tabelle 1: Pathogenese, Diagnose und Therapie der amiodaroninduzierten Thyreotoxikose Typ 1 und 2.

	AIT 1	AIT 2
Pathogenese	Gesteigerte Hormonsynthese aufgrund hoher Jodbelastung	Gesteigerte Hormonfreisetzung aufgrund destruktiver Effekte
Vorbestehende Pathologie	Ja	Nein
Ultraschall	Knotige Veränderungen	Meistens unauffällig
Vaskularisierung	Gesteigert	Normal
Therapie	Thiamazol	Glukokortikoide

te führt und daher nicht generell empfohlen werden kann [11]. Vor allem bei initial hohen Konzentrationen von freiem T4 und einem großen Schilddrüsenvolumen bleiben 15–20 % der Patienten selbst 3 Monate nach Beginn der Glukokortikoidtherapie hyperthyreot [12]. Bei diesen therapieresistenten Formen der AIT sowie bei akuter Verschlechterung der kardialen Grunderkrankung steht als Ultima Ratio die Thyroidektomie zur Verfügung [13]. Falls eine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-AIT nicht möglich ist, wird in der Praxis auch eine Kombinationstherapie aus Thyreostatikum und Glukokortikoid gewählt.

■ Psychopharmaka

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüse und psychiatrischen Erkrankungen ist deshalb so bedeutend, da zwischen einer gestörten Schilddrüsenfunktion und einer beeinträchtigten geistigen Gesundheit ein Zusammenhang bestehen kann. So kann sowohl die Hypo- als auch die Hyperthyreose mit psychiatrischen Symptomen wie Depression, Gereiztheit, Ängstlichkeit und sogar Psychosen einhergehen. Psychiatrische Krankheitsbilder können ihrerseits wiederum durch eine gestörte Schilddrüsenfunktion verstärkt werden.

Auch im Rahmen der medikamentösen Therapie einer psychiatrischen Erkrankung kann es zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktion kommen, was sich wiederum rückwirkend auch auf den Schweregrad neuropsychiatrischer Symptome auswirken kann [14].

Lithium

Am besten beschrieben wurde der Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Psychopharmaka und einer darauffolgenden Störung der Schilddrüsenhormonregulation für Lithium, das sich schon seit Jahren für die Behandlung einer bipolaren Störung als eine der wirksamsten Therapieoptionen erwiesen hat.

In bis zu 20 % der Patienten entwickelt sich unter Lithium-Therapie allerdings eine manifeste Hypothyreose [15]. Lithium wird aktiv in die Schilddrüsenfollikelzellen transportiert und erreicht dort das 3–4-Fache der Plasmakonzentration. Weiters ist die Freisetzung von Jod aus der Schilddrüse eingeschränkt, was zu einer Jodüberladung mit Folgen ähnlich dem

Wolff-Chaikoff-Effekt führen könnte [4]. Auch direkt inhibitorische Effekte von Lithium auf die Schilddrüsenhormonfreisetzung in euthyreoten und hyperthyreoten Patienten wurden beschrieben [16].

Die durchaus potente hemmende Wirkung von Lithium auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel wurde sogar in klinischen Studien zur Behandlung einer Thyreotoxikose getestet, wobei im Vergleich zu Thiamazol keine bessere Wirksamkeit festgestellt werden konnte [17, 18].

Auch einige Fälle von neu auftretender Schilddrüsenüberfunktion im Zusammenhang mit Lithium-Therapie wurden beschrieben [15], der ursächliche Mechanismus ist jedoch unklar. Sowohl die Verstärkung der Symptome eines vor Therapiebeginn bestehenden latenten Morbus Basedow als auch eine destruktive Schilddrüsenentzündung wurden als mögliche Ursachen genannt [4]. Letztere scheint allerdings die weitaus wahrscheinlichere Grundlage einer – seltenen – Schilddrüsenüberfunktion bei Lithium-Therapie zu sein [15].

Die Therapie einer durch Lithium induzierten Hypothyreose unterscheidet sich nicht von der einer primären Schilddrüsenunterfunktion. Aufgrund der Gefahr einer Verstärkung der depressiven Symptome der bipolaren Störung wird allerdings bereits bei latenter Hypothyreose eine L-Thyroxin-Substitution angeraten. Ein Absetzen der Lithium-Therapie ist aus endokrinologischer Sicht in der Regel nicht nötig [4].

Atypische Neuroleptika

Atypische Neuroleptika können sowohl zentral über eine Dopaminrezeptorblockade als auch über periphere Mechanismen, wie eine Beeinträchtigung des Abbaus in der Leber oder der Dejodinasenaktivität, interferieren. Das wurde besonders bei den Wirkstoffen Quetiapin und Clozapin beobachtet. So zeigte sich in klinischen Studien 6 Wochen nach Therapiebeginn mit Quetiapin bei Schizophrenie ein signifikanter Abfall der T4-Konzentration, während es unter Therapie mit Clozapin zu einer verminderten TRH-induzierten TSH-Sekretion kommt. Die Wechselwirkungen bei beiden Wirkstoffen sind allerdings als mild einzustufen, sodass es meist nicht zu klinisch relevanten Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion kommt [19, 20].

Carbamazepin

Bei Therapie mit dem Antiepileptikum Carbamazepin wurde eine Abnahme der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentration beobachtet. Als Ursache wird eine durch Carbamazepin verstärkte Cytochrom-P450-Induktion und ein infolgedessen gesteigerter Abbau von T3 und T4 in der Leber angenommen [19]. Während dieser Effekt bei primär euthyreoten Patienten kompensiert werden kann, scheint dies bei Patienten mit bereits gestörter Schilddrüsenfunktion nur abgeschwächt möglich zu sein, was teilweise eine Erhöhung der substituierten L-Thyroxin-Dosis notwendig macht [21].

Antidepressiva

Auch bei Einnahme antidepressiver Medikamente werden Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter beobachtet. Diese sind jedoch unspezifisch und betreffen in der Regel nur die peripheren Schilddrüsenhormone, während die TSH-

Konzentration gleich bleibt. In der Literatur werden sowohl erhöhte als auch verminderte Konzentrationen an T4, T3, fT3 und fT4 erwähnt, ohne jedoch tatsächlich eine klinische Auswirkung auf die Schilddrüsenfunktion zu haben [19].

Zusammenfassend werden sowohl unter antidepressiver als auch unter antipsychotischer Therapie regelmäßig Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter beobachtet, wobei die Kenntnis über eine laufende Einnahme dieser Medikamente für die richtige Interpretation der Laborbefunde unerlässlich ist. Vorsicht und regelmäßige endokrinologische Kontrollen scheinen nur bei bereits vorbestehender oder bei bekannter Neigung zu Schilddrüsenfunktionsstörungen nötig zu sein [19].

■ Antineoplastische Medikamente/Immunmodulatoren

Tyrosinkinasehemmer

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben sich als vielversprechende Chemotherapieoption bei verschiedenen Arten von Malignomen erwiesen. Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion erfolgt sowohl bei primär euthyreoten Patienten, bei denen vor allem die TKIs Imatinib und Sunitinib mit gehäuftem Auftreten einer Hypothyreose assoziiert sind, als auch bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenhormonsubstitution, bei denen in der Regel eine Erhöhung (Verdoppelung) der L-Thyroxin-Dosis erforderlich ist.

Während die Notwendigkeit der Dosisanpassung vermutlich aufgrund des verstärkten T4-Abbaus in der Leber verursacht ist, sind die Auslöser der Schilddrüsenunterfunktion bei primär euthyreoten Patienten noch nicht vollständig geklärt [4].

In Fallberichten wurde beobachtet, dass die Hypothyreose unter Sunitinib-Therapie mit einer verminderten Vaskularisierung und einem dadurch reduzierten Blutfluss in der Schilddrüse einhergeht [22]. Als Erklärung könnte die direkte Hemmung zentraler Signalwege der Angiogenese dienen. Speziell Sunitinib hemmt die die Vaskularisation fördernden Rezeptoren *vascular endothelial growth factor receptor 1 & 2* (VEGFR 1 & 2), sowie den *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) wesentlich stärker als andere TKIs. Die dadurch reduzierte Gefäßneubildung vermindert den Blutfluss und führt zu einer Ischämie der Schilddrüse, was wiederum zur Apoptose und einer destruktiven Schilddrüsenentzündung führt, selten mit den anfänglichen Zeichen der destruktiven Hyperthyreose, gefolgt von einer Schilddrüsenunterfunktion und Atrophie [23].

Obwohl bis jetzt, wie bereits erwähnt, nicht bei allen TKIs Schilddrüsenfunktionsstörungen beschrieben wurden, ist eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter bei allen Patienten zu empfehlen. Bei Auftreten einer Hypothyreose im Rahmen der TKI-Therapie ist eine Substitution mit Levothyroxin ausreichend [4].

Interferon- α

Die therapeutische Anwendung von Interferon-alpha (INF- α) hat sich wegen der antiviralen, immunmodulatori-

schen, antiangiogenen und antiproliferativen Eigenschaften bei zahlreichen malignen wie auch nichtmalignen Erkrankungen etabliert. Am häufigsten wird INF- α zur Behandlung von akuter und chronischer Hepatitis C eingesetzt. Bereits seit Mitte der 1980er-Jahre wurde ein gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen unter INF- α -Therapie beschrieben und untersucht [24].

Bei bis zu 40 % der Patienten mit Hepatitis C kommt es unter Therapie mit INF- α zur Bildung von Schilddrüsenautoantikörpern, bei bis zu 15 % werden klinisch relevante Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet, die wiederum je nach Pathogenese und Vorhandensein von Autoantikörpern auf eine autoimmune oder nicht autoimmune Ursache zurückgeführt werden können [25]. Die verschiedenen Formen der durch INF- α induzierten Schilddrüsenfunktionsstörungen und möglichen Mechanismen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Generell sollte vor Beginn einer Therapie mit INF- α der TSH-Wert bestimmt werden, um bereits vorab keine Schilddrüsenfunktionsstörung zu übersehen, deren Symptome möglicherweise durch die der Hepatitis C überlagert werden könnten. Weiters sollten Schilddrüsenautoantikörper bestimmt werden [25]. Bei Vorhandensein von Antikörpern bereits vor Therapiebeginn ist das Risiko für eine Schilddrüsenfunktionsstörung um ein Vielfaches erhöht [26]. Die TSH-Konzentration sollte im Therapieverlauf alle 3 Monate bzw. bei bestimmbar Autoantikörpern alle 2 Monate kontrolliert werden [25].

Während sich eine im Rahmen der Therapie mit INF- α neu aufgetretene Hypothyreose mit Levothyroxin-Supplementierung relativ einfach und meist gut behandeln lässt, gibt es für die INF- α -induzierte Hyperthyreose bei Patienten mit Lebererkrankungen keine optimale medikamentöse Therapieoption. Betablocker können zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden. Mittels Schilddrüsenzintigraphie sollte zwischen einer Destruktionshyperthyreose (verminderte Tracerspeicherung in der Schilddrüse im Rahmen einer INF-induzierten Thyroiditis) und einer Produktionshyperthyreose (gesteigerte Speicherung bei INF-induziertem M. Basedow) unterschieden werden.

Während eine Destruktionshyperthyreose bei Thyroiditis generell selbstlimitierend verläuft und in eine Hypothyreose übergehen kann, sollte bei M. Basedow und bestehender Lebererkrankung eine definitive Therapie der Schilddrüsenüberfunktion mittels Radioiodtherapie oder einer Thyreoidektomie in Betracht gezogen werden, da aufgrund der potenziell leberschädigenden Wirkung Thyreostatika möglichst kurz und niedrig dosiert verschrieben werden sollen [4]. Die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit während eines neuen INF- α -Therapiezyklus sowie die niedrige Remissionsrate nach Beendigung der INF- α -Therapie unterstützen diese Vorgangsweise [25].

Tabelle 2: Auswirkungen von Interferon-Alpha auf die Schilddrüsenfunktion. Mod. nach [25].

	Pathogenese	Klinik
Autoimmune Genese	Zytotoxische T-Zellen $\uparrow$ MHC1-Antigenexpression auf Thyreozyten $\uparrow$ Lymphozyten, Makrophagen, NK-Zellen, Monozyten $\uparrow$ IL-6-Aktivität $\uparrow$ Regulatorische T-Zellen $\downarrow$	Morbus Basedow Hashimoto-Thyroiditis Schilddrüsen-Antikörper ohne Klinik
Nichtautoimmune Genese	Jodisation $\downarrow$ T4-Freisetzung $\downarrow$ Genexpression von TG, TPO und Na-Iodid-Symporter $\downarrow$	Destruktive Thyroiditis Hypothyreose

Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4-Rezeptor-Antikörper

Während die Aktivierung des Immunsystems und die immunmodulatorische Wirkung von INF- α relativ unselektiv sind, zielen neuere Wirkstoffklassen, wie zum Beispiel die Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4-Rezeptor-Antikörper (CTLA4-AK; Ipilimumab, Tremelimumab), auf spezifische immunologische Zwischenschritte, um die körpereigene Tumorbewehrung zu verstärken [27]. Diese Induktion von Autoimmunität ist allerdings auch von unerwünschten endokrinen Nebenwirkungen begleitet, wie einer Hypophysitis oder – etwas seltener – auch von Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Die Häufigkeit des Auftretens einer Hypophysitis variiert in Studien von 0–17 % und scheint vor allem dosisabhängig zu sein. Die gleichzeitige Behandlung mit CTLA4-AK und zytotoxischer Chemotherapie sowie mit CTLA4-AK und Radiotherapie scheint das Auftreten einer Hypophysitis zu verhindern. Durch die Entzündung kommt es zu einer in der Magnetresonanztomographie sichtbaren Vergrößerung der Hypophyse von 60–100 % mit variablen Veränderungen der Konzentrationen von ACTH, TSH, GH, Prolaktin, LH und FSH.

Bereits wenige Tage nach Absetzen der CTLA4-AK und dem Beginn einer Glukokortikoidtherapie sowie gegebenenfalls zusätzlich L-Thyroxin und Geschlechtshormonsupplementierung bessern sich bei den meisten Patienten die Symptome deutlich. Allerdings kommt es bei < 50 % der Patienten zu einer vollständigen Ausheilung der Hypophysenfunktion mit lebenslangem Bedarf an Supplementierung mit Hydrokortison [28].

Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden mit 0–4 % seltener beobachtet, wobei hauptsächlich von Hypothyreose und transients Hyperthyreose berichtet wird. Die meisten der beschriebenen Fälle waren subklinisch. Bei manifester Hypothyreose ist eine Behandlung mit L-Thyroxin notwendig [28].

Alemtuzumab

Der monoklonale Autoantikörper Alemtuzumab, beispielsweise bei der Behandlung von multipler Sklerose eingesetzt, wurde wiederum mit einem gehäuftem Auftreten von Morbus Basedow in Verbindung gebracht. Der zugrunde liegende Mechanismus ist allerdings unklar, vor allem da der Einsatz von Alemtuzumab bei anderen Krankheitsbildern, wie rheumati-

scher Arthritis oder chronisch lymphatischer Leukämie, kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Morbus Basedow zeigte [4].

■ Gestörte Levothyroxinresorption

Die Resorption von L-Thyroxin ist am besten bei Einnahme 60 Minuten vor dem Frühstück auf nüchternen Magen bzw. vor dem Schlafengehen 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit und kann von zahlreichen Medikamenten beeinträchtigt werden [29].

Gallensäurebinder

Die Gallensäurebinder Cholestyramin sowie auch das neuere Colesevelam reduzieren die L-Thyroxin-Absorption und können damit auch den entero-hepatischen Kreislauf dieses Hormons unterbrechen. Ersteres wurde in Fallberichten schon zur Therapie einer Hyperthyreose nach überdosierter Schilddrüsenhormoneinnahme eingesetzt [30]. Studien mit markiertem I^{131} -Thyroxin zeigten eine Verdoppelung der I^{131} -Thyroxin-Ausscheidung über den Stuhl und eine infolgedessen reduzierte Ausscheidung im Harn unter Therapie mit Gallensäurebindern [31].

Antazida

Auch bei der Anwendung von Antazida wurden Abschwächungen der Levothyroxinresorption berichtet. Magensäure scheint ein wesentlicher Faktor für eine möglichst vollständige Resorption zu sein, wobei aluminiumenthaltende Antazida wie Sucralfat die L-Thyroxin-Aufnahme beeinträchtigen können [32]. Auch im Zusammenhang mit der Einnahme von Protonenpumpenhemmern wurden Veränderungen der Levothyroxinresorption mit Anstieg der TSH-Konzentration beschrieben [33], wobei diesbezüglich vor allem die Dauer der Therapie mit Protonenpumpenhemmern wesentlich sein dürfte, da keine Effekte nach einer Woche [34], sondern erst nach 6 Monaten beobachtet werden konnten [31, 33].

Eisensulphat und Phosphatbinder

Weiters führte auch die Einnahme von Eisensulphat bei primär hypothyreoten Patienten unter laufender Schilddrüsenhormonsubstitution zu einem Anstieg der TSH-Konzentration, jedoch ohne Auswirkungen auf die periphere Schilddrüsenhormonkonzentration [35] und auch der Einsatz von Phosphatbindern, wie Kalziumkarbonat oder Sevelamer, scheint die Resorption von L-Thyroxin negativ zu beeinflussen [31].

■ Zusammenfassung

Die komplexe Regulation des Schilddrüsenhormonstoffwechsels bietet eine Vielzahl von Angriffspunkten für unerwünschte Nebenwirkungen verschiedener Medikamente und Wirkstoffklassen. Eine im Therapieverlauf auftretende Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion kann einerseits durch die Symptome der Grunderkrankung maskiert werden sowie andererseits die ursprünglichen Beschwerden noch verstärken. Insofern ist eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter bei Einsatz von Medikamenten mit bekannter Wechselwirkung auf die Schilddrüsenfunktion von besonderer Bedeutung.

■ Relevanz für die Praxis

Veränderungen von Schilddrüsenfunktionsparametern aufgrund von Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten und Wirkstoffklassen stellen im klinischen Alltag ein häufig zu beobachtendes Phänomen dar. Eine ausführliche Medikamentenanamnese ist folglich bei einer neu aufgetretenen Schilddrüsenfunktionsstörung unerlässlich und möglicherweise entscheidend für die adäquate Behandlung der Patienten.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Kaserer K, Kraupp M, Wilhelm M, et al. Schilddrüse. In: Bischof M, Kraupp M, Luger A (Hrsg). MCW Block 10 – Endokrinologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Facultas, Wien, 2008; 142–8.
- Eskes S, Wiesing W. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723–33.
- Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 511–9.
- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010; 20: 763–70.
- Amico JA, Richardson V, Alpert B, et al. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Int Med* 1984; 144: 487–90.
- Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 115–26.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26: 158–71.
- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 541–5.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529–35.
- Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556–62.
- Eskes SA, Endert A, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 499–506.
- Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757–62.
- Farwell AP, Abend SL, Huang SKS, et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990; 263: 1526–8.
- Greenspan A, Gharabawi G, Kwentus J. Thyroid dysfunction during treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1334–5.
- Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723–33.
- Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F, et al. The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 905–11.
- Kristensen O, Andersen H, Pallisgaard G. Lithium carbonate in the treatment of thyrotoxicosis. A controlled trial. *Lancet* 1976; 1: 603–5.
- Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4490.
- Khalil RB, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 248–55.
- Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 80–4.
- Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317–21.
- Makita N, Miyakawa M, Fujita T, et al. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid* 2010; 20: 323–6.
- Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 2013; 23: 151–9.
- Burman P, Tötterman T, Oberg K, et al. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1086–90.
- Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661–72.
- Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997; 7: 891–6.
- Sharma P, Wagner K, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer* 2012; 11: 805–12.
- Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1361–75.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Asso-

ciation of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 988–1028.

30. Shakir MK, Michaels RD, Hays JH, et al. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993; 118: 112–3.

31. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781–92.

32. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* 1994; 96: 531–5.

33. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, helicobacter pylori, infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.

34. Dietrich J, Gieselbrecht K, Holl R, et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res* 2006; 38: 57–9.

35. Campbell N, Hasinoff BB, Stalts H, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1010–3.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs

Leiter der Endokrinologischen Ambulanz und Schilddrüsenambulanz der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Dr. Peter Wolf

Geboren 1988. Studium der Humanmedizin von 2006–2012, derzeit PhD-Studium an der Medizinischen Universität Wien mit Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechsel.



Dr. Yvonne Winhofer, PhD

Geboren 1983. Studium der Humanmedizin und PhD-Studium an der Medizinischen Universität Wien, seit 2008 Facharztausbildung an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Veranstaltungskalender

ESE Summer School on Endocrinology

Termin: 03.–07.08.2014

Ort: Bregenz

Weitere Informationen: <http://www.endokrinologie.net/download/veranstaltungen2/14021901.pdf>

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin

Termin: 25.–27.09.2014

Ort: Congress Salzburg

Weitere Informationen: <http://www.oegim.at/aktuell/jahrestagung.html>

Klinische Endokrinologie und Schilddrüsen-ultraschallkurs I

(nach den Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)

Termin: 07.–08.11.2014

Ort: LKH Hohenems

Veranstalter: Abteilung für Innere Medizin, LKH Hohenems, und Abteilung für Nuklearmedizin, LKH Feldkirch

Weitere Informationen:

<http://www.schilddruesengesellschaft.at/klinische-endokrinologie-und-schilddr%C3%BCsen-ultraschall-kurs>

20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel gemeinsam mit der Österreichischen Schilddrüsenengesellschaft

Termin: 18.–20.03.2015

Ort: Medizinische Universität Innsbruck

Weitere Informationen: www.oeges.at

5. Intensivkurs Klinische Endokrinologie

Termin: 18.–20.06.2015

Ort: Seggau

Weitere Informationen: www.oeges.at

■ A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.

Abstract

Background: Prior unblinded studies have suggested that catheter-based renal-artery denervation reduces blood pressure in patients with resistant hypertension.

Methods: We designed a prospective, single-blind, randomized, sham-controlled trial. Patients with severe resistant hypertension were randomly assigned in a 2:1 ratio to undergo renal denervation or a sham procedure. Before randomization, patients were receiving a stable antihypertensive regimen involving maximally tolerated doses of at least three drugs, including a diuretic. The primary efficacy end point was the change in office systolic blood pressure at 6 months; a secondary efficacy end point was the change in mean 24-hour ambulatory systolic blood pressure. The primary safety end point was a composite of death, end-stage renal disease, embolic events resulting in end-organ damage, renovascular complications, or hypertensive crisis at 1 month or new renal-artery stenosis of more than 70 % at 6 months.

Results: A total of 535 patients underwent randomization. The mean ($\pm$ SD) change in systolic blood pressure at 6 months was -14.13 ± 23.93 mmHg in the denervation group as compared with -11.74 ± 25.94 mmHg in the sham-procedure group ($p < 0.001$ for both comparisons of the change from baseline), for a difference of -2.39 mmHg (95-% confidence interval [CI], -6.89 to 2.12 ; $p = 0.26$ for superiority with a margin of 5 mmHg). The change in 24-hour ambulatory systolic blood pressure was -6.75 ± 15.11 mmHg in the denervation group and -4.79 ± 17.25 mmHg in the sham-procedure group, for a difference of -1.96 mmHg (95-% CI, -4.97 to 1.06 ; $p = 0.98$ for superiority with a margin of 2 mmHg). There were no significant differences in safety between the two groups.

Conclusions: This blinded trial did not show a significant reduction of systolic blood pressure in patients with resistant hypertension 6 months after renal-artery denervation as compared with a sham control. (Funded by Medtronic; SYMPPLICITY HTN-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01418261.)

In dieser Studie an 535 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie, bei der randomisiert $\frac{1}{3}$ der Patienten einem Placeboeingriff unterzogen wurde, fand sich 6 Monate nach dem Eingriff keine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den mit einem Scheineingriff behandelten Patienten. Dieses nach den bisher für dieses Verfahren vorliegenden positiven Berichten enttäuschende Studienergebnis sollte jedoch nicht zu einem endgültigen Verlassen dieser möglicherweise für ein spezielles Patientenkollektiv geeigneten Therapiealternative führen.

Eine Subgruppenanalyse hat z. B. gezeigt, dass bei Exklusion von Afroamerikanern in der Therapiegruppe eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks registriert werden konnte. Erstaunlich war weiters auch, dass es bei den mit Placebo behandelten Patienten zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um > 11 mmHg kam, bei den Patienten, die tatsächlich eine renale Denervation erhielten, war die Blutdruckabsenkung mit > 14 mmHg wohl größer, allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Mögliche Faktoren, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten, waren die fehlende Kontrolle der Medikamenten-Adhärenz, unterschiedliche Änderungen der medikamentösen Therapie in den beiden Gruppen, eine zu kurze Beobachtungsdauer (6 Monate) und die fehlende Möglichkeit zu überprüfen, ob der Eingriff technisch auch tatsächlich erfolgreich war.

Die Herausforderung für die Zukunft wird die richtige Selektion der Patienten darstellen. Bisher konnten keine Charakteristika identifiziert werden, die ein positives Ansprechen auf die Intervention erwarten ließen. Wie Messerli und Bangalore im Editorial zu dieser Arbeit [*New Engl J Med* 2014; 370: 1454–7] bemerken: „the time has come to turn the page on renal denervation for hypertension but by all means, let's not close the book.“

■ LCI699, a Potent 11β -Hydroxylase Inhibitor, Normalizes Urinary Cortisol in Patients With Cushing's Disease: Results From a Multicenter, Proof-of-Concept Study

Bertagna X, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1375–83.

Abstract

Introduction: The clinical features and increased mortality associated with Cushing's syndrome result from a chronic excess of circulating cortisol. As LCI699 potentially inhibits 11β -hydroxylase, which catalyzes the final step of cortisol synthesis, it is a potential new treatment for Cushing's disease, the most common cause of endogenous Cushing's syndrome.

Methods: Adult patients with moderate-to-severe Cushing's disease (urinary free cortisol [UFC] levels $> 1.5 \times$ ULN [upper limit of normal]) received oral LCI699 for 10 weeks in this proof-of-concept study. LCI699 was initiated at 4 mg/d in two equal doses; the dose was escalated every 14 days to 10, 20, 40, and 100 mg/d until UFC normalized, whereupon the dose was maintained until treatment ended (day 70). The primary endpoint was $\text{UFC} \leq \text{ULN}$ or a ≥ 50 % decrease from baseline at day 70.

Results: Twelve patients were enrolled and completed the study. Baseline UFC ranged over 1.6 – $17.0 \times$ ULN. All 12 patients achieved $\text{UFC} \leq \text{ULN}$ or a ≥ 50 % decrease

from baseline at day 70; 11 (92 %) had normal UFC levels at that time. After treatment discontinuation (day 84), UFC was > ULN in 10 patients with available measurements. Mean 11-deoxycortisol, 11-deoxycorticosterone, and adrenocorticotrophic hormone levels increased during treatment and declined after discontinuation. Mean systolic and diastolic blood pressure decreased from baseline by 10.0 and 6.0 mmHg, respectively. LCI699 was generally well tolerated; most adverse events (AEs) were mild or moderate. The most common AEs included fatigue (7/12), nausea (5/12), and headache (3/12). No serious drug-related AEs were reported.

Conclusions: LCI699 was efficacious and well tolerated in patients with Cushing's disease enrolled in this proof-of-concept study.

Diagnose und Therapie des Morbus Cushing stellen eine große Herausforderung für Endokrinologen und Neurochirurgen dar. Auch bei korrekter Diagnose und Operation durch einen erfahrenen Neurochirurgen sind wir postoperativ bisweilen mit einem persistierenden Hyperkortizismus konfrontiert bzw. kann es auch im Laufe mehrerer Jahre nach erfolgreicher Operation zu einem Rezidiv kommen. Zweifelsohne stellt die transsphenoidale Operation mit Entfernung des ACTH-produzierenden Adenoms die Therapie der ersten Wahl des M. Cushing dar. Neben der Radiotherapie spielt jedoch bei nicht erfolgreicher Beherrschung des Hyperkortizismus auch die medikamentöse Therapie eine wesentliche Rolle.

Aufgrund der zahlreichen, zum Teil gravierenden Nebenwirkungen und der teilweise schlechten Verträglichkeit sowie manchmal auch unzureichenden Wirksamkeit dieser Therapien sind Alternativen von großem Interesse. Mit LCI699, das ebenso wie Metyrapon die 11 β -Hydroxylase und damit die Kortisolsynthese blockiert, steht nunmehr eine solche Alternative zu Verfügung. In der vorliegenden *Proof-of-concept*-Studie konnte eine gute Wirksamkeit dieser Substanz nach-

gewiesen werden. Bei 11 von 12 Patienten, die über 10 Wochen in einer Dosis Eskalationsstudie mit 4–100 mg LCI699 pro Tag behandelt wurden, konnte eine Normalisierung der Kortisolausscheidung im 24-Stunden-Harn erzielt werden. Es kam jedoch auch zu dem erwarteten Anstieg der Vorstufen der Kortisol- bzw. Aldosteronsynthese (LCI699 hemmt auch die Aldosteronsynthese) mit einem Anstieg von ACTH und insbesondere bei Frauen auch zu einem massiven Anstieg von Testosteron. Interessanterweise kam es trotz des Anstiegs der Mineralokortikoid-wirksamen Vorstufen von Kortisol bzw. Aldosteron, nämlich 11-Desoxykortisol bzw. 11-Desoxykortikosteron, zu einer Senkung des Blutdrucks und einer Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen betrafen wie bei Metyrapon, einem schon länger verfügbaren Hemmer der 11 β -Hydroxylase, der aber nur in wesentlich höheren Dosierungen wirksam ist und sehr schlecht vertragen wird, in erster Linie den Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen) und aufgrund des Abfalls der Kortisolkonzentration kam es zu Müdigkeit und Schwäche.

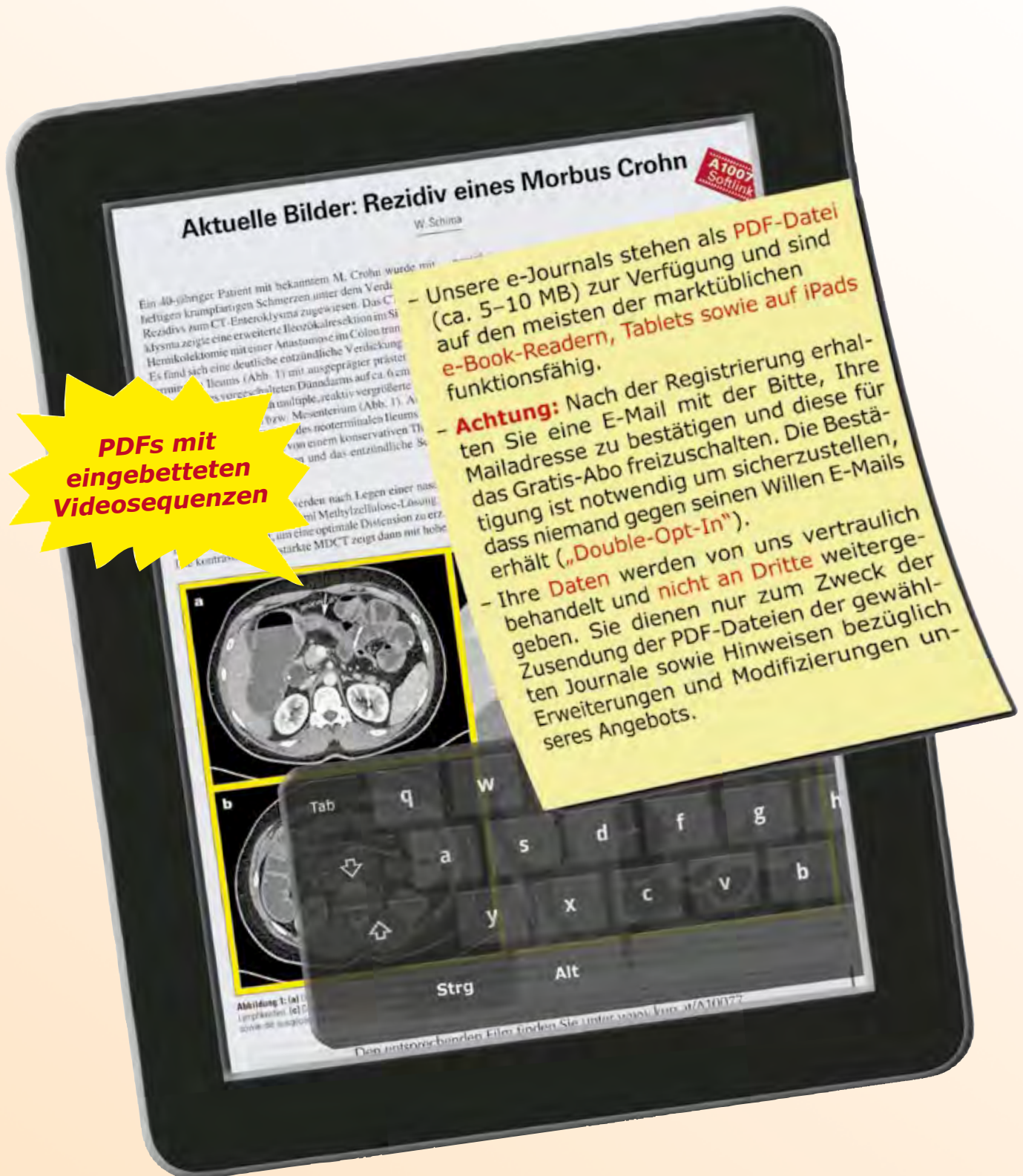
Die klinische Anwendbarkeit von LCI699 muss noch in größeren Studien dokumentiert werden. Erste Daten einer *Follow-up*-Studie über 22 Wochen mit 19 Patienten, die im Mai 2014 beim ECE in Wrocław von B. Biller präsentiert wurden, bestätigen die Ergebnisse der hier besprochenen *Proof-of-concept*-Studie. Es ist somit zu hoffen, dass LCI699 in Zukunft das Therapieangebot für Patienten mit M. Cushing bereichern wird.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Anton Luger
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Das e-JOURNAL

**Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!**



Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Ein Hormon stellt sich vor: Oxytocin

G. Vila

Oxytocin wurde 1906 entdeckt, ist ein aus 9 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid und wird hauptsächlich in Neuronen der paraventriculären und der supraoptischen Nuklei des Hypothalamus synthetisiert. Die Axone dieser Neuronen führen Oxytocin zum Hypophysenhinterlappen, wo das Hormon pulsatil in die Zirkulation sezerniert wird. Gleichzeitig wird Oxytocin auch von Axonenden in anderen Hirnregionen (Mesecephalon, Kortex und Rückenmark) kontinuierlich freigesetzt. Somit besitzt Oxytocin sowohl periphere Hormonwirkungen als auch zentrale Neurotransmittereigenschaften [1].

■ Signaling

Oxytocin bindet an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor und führt dadurch zur Steigerung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und/oder der Prostaglandine [2]. Die endgültige Wirkung des Oxytocin-Signaltransduktionsweges ist zellabhängig: In den glatten Muskelzellen kommt es zu Kontraktionen, in den Neuronen werden andere Neurotransmitter (z. B. Dopamin, endogene Opioide) freigesetzt.

■ Wirkungen

Oxytocin ist für eine Vielzahl von zentralen und peripheren Effekten verantwortlich.

Reproduktion und Laktation

Der Name Oxytocin kommt aus dem Griechischen und bedeutet „schnelle Geburt“. Dieses Hormon ändert die Membranpolarisierung der glatten Muskelzellen der Gebärmutter, erleichtert dadurch den Transport der Eizellen und Spermien im weiblichen Genitaltrakt und ermöglicht das Einsetzen der Uteruskontraktionen während Schwangerschaft und Geburt. Während der Laktation stimuliert Oxytocin die Kontraktion der mammären Myoepithelzellen und führt zur Saugreiz-initiierten Milchproduktion.

Stressantwort

Schwangerschaft und Stillzeit sind mit einer verminderten Antwort auf Stressoren assoziiert. Wir konnten zeigen, dass Oxytocin sowohl die LPS-induzierte Aktivität der HPA-Achse als auch die LPS-induzierte Zytokin-Ausschüttung bei Menschen reduziert [3]. Zahlreiche Tierstudien bestätigen die antiinflammatorische und anxiolytische Wirkung von Oxytocin.

Soziale Interaktionen

Oxytocin-Knock-out-Mäuse haben keine offensichtliche Fertilitätsstörung, weisen aber ein auffällig gestörtes soziales Verhalten auf [4]. Tierexperimente bestätigen, dass Oxytocin zum mütterlichen Fürsorgeverhalten führt, das soziale Gedächtnis fördert, Paarbindungen beeinflusst und sexuelles Verhalten stimuliert [5, 6]. In humanen Studien sind hohe Oxytocinspiegel während Schwangerschaft und Geburt mit einer später engeren Mutter-Kind-Beziehung assoziiert. Oxytocin erhöht das Vertrauen in sozialen Situationen und steigert das

Lustempfinden und das Zusammengehörigkeitsgefühl sowohl bei Männern als auch bei Frauen [7].

■ Appetitregulation

Oxytocin ist auch in die Appetitregulierung und Energiehomöostase involviert, aktiviert das Belohnungssystem und wirkt anorexigen [8].

■ Regulierung

Die Sekretion von Oxytocin wird nach zahlreichen sozialen Stimuli wie Hautkontakt und sexueller Erregung erhöht. Viele Oxytocinwirkungen sind östrogenabhängig, d. h. finden nur bei hohem Plasma-Östrogenspiegel statt. Östrogene stimulieren die Synthese von Oxytocin: Der Östrogenrezeptor ist in den Oxytocin-produzierenden Neuronen exprimiert und der Oxytocin-Promoter besitzt ein *estrogen response element* [9]. Zusätzlich zur Steigerung der Oxytocinfreisetzung erhöhen Östrogene auch die Expression der Oxytocinrezeptoren sowohl zentral als auch peripher.

■ Therapeutische Anwendung

Oxytocin kann dank der Nobelpreis-Arbeit von Vincent du Vigneaud sehr billig synthetisiert werden. Die Verabreichung erfolgt entweder intravenös oder per Nasenspray, wobei letzteres nur für Studienzwecke benutzt wird. In der klinischen Praxis wird Oxytocin in der Geburtseinleitung erfolgreich eingesetzt. Die Halbwertszeit beträgt 3 Minuten und das Medikament wird als kontinuierliche i.v.-Infusion verabreicht. Oxytocin ermöglicht und erleichtert die Geburt und verstärkt auch die Mutter-Kind-Bindung, wobei aber die langfristigen Auswirkungen auf das Kind noch unbekannt sind.

■ Ausblick

Die Wirkungen von Oxytocin beschränken sich nicht auf die klassische Rolle in der Laktation und Uteruskontraktion. Zahlreiche Studien assoziieren Oxytocin mit Stress sowie kognitivem und affektivem Verhalten und versprechen neue, potenzielle therapeutische Ansätze. Besonders naheliegend könnte die Anwendung von Oxytocinagonisten und -antagonisten bei Patienten mit Angststörung, Autismus und Schizophrenie sein [10].

Literatur:

1. Carter CS. Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annu Rev Psychol* 2014; 65: 17–39.
2. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629–83.
3. Clodi M, Vila G, Geyerregger R, et al. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy

men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E686–E691

4. Nishimori K, Young LJ, Guo Q, et al. Oxytocin is required for nursing, but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11699–704.

5. Neumann ID. The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 483–96.

6. Scheele D, Wille A, Kendrick KM, et al. Oxytocin enhances brain reward system responses in men viewing the face of their female partner. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20308–13.
7. Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, et al. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 591–600.
8. Vila G, Riedl M, Resl M, et al. Systemic administration of oxytocin reduces basal and

- lipopolysaccharide-induced ghrelin levels in healthy men. *J Endocrinol* 2009; 203: 175–9.
9. Gabor CS, Phan A, Clipperton-Allen AE, et al. Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition. *Behav Neurosci* 2012; 126: 97–109.
10. Yang Y, Li H, Ward R, et al. Novel oxytocin receptor agonists and antagonists: a patent review (2002–2013). *Exp Opin Ther Pat* 2014; 24: 29–46.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Greisa Vila

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: greisa.vila@meduniwien.ac.at



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 69

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eucreas 50 mg/850 mg [50 mg/1000 mg] Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 850 mg [1000 mg] Metforminhydrochlorid (entsprechend 660 [780] mg Metformin). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettkern: Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Macrogol 4000, Talkum. **Anwendungsgebiete:** Eucreas ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: Eucreas ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden. Eucreas ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können. Eucreas ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma; Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, definiert als eine Kreatinin-Clearance < 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.4); Akute Zustände, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie Dehydratation, schwere Infektionen, Schockzustände, intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4); Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, ein frischer Myokardinfarkt, Schockzustand; Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8); Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus; Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATCCode: A10BD08. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited; Wimblehurst Road; Horsham; West Sussex, RH12 5AB; Vereinigtes Königreich. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** **Stand der Information:** 07/2013.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen/Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulinglargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Dezember 2013.

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

Der kombinierte Schritt zu einem guten Leben mit Diabetes¹⁻⁴

- hohes Wirkpotential^{3,4}
- geringes Nebenwirkungspotential³
- umfangreiches Erstattungsspektrum²



Eucreas[®]
vildagliptin/metformin
Der Weg zum HbA1c-Ziel

Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines Diabetes and Pregnancy

J. Harreiter, A. Kautzky-Willer

Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Aufgrund zahlreicher neuer Erkenntnisse in den vergangenen Jahren in Bezug auf Diabetes und Schwangerschaft – einhergehend mit der Änderung einiger Diagnosekriterien – wurde von der Endocrine Society Ende 2013 eine neue klinische Praxisleitlinie zusammengefasst [1]. Ziel dieser Leitlinie ist es, den derzeitigen Wissensstand praxisgerecht aufzuarbeiten und Gesundheitsdienstleister in der Behandlung und Betreuung von schwangeren Frauen mit präexistentem oder in der Schwangerschaft auftretendem Diabetes mellitus mit zeitgerechten evidenzbasierten Strategien zu unterstützen. Bezüglich der Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft soll hier noch einmal auf die bereits publizierten Leitlinien der Endocrine Society und die ebenfalls in diesem Journal erschienene Kurzfassung hingewiesen werden [2, 3]. Zur weiteren Vertiefung zum Thema Diabetes und Schwangerschaft und Gestationsdiabetes sollen an dieser Stelle auch die gültigen Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft erwähnt sein, wobei die wenigen geringen Abweichungen kurz diskutiert werden [4, 5].

Zur Implementierung dieser evidenzbasierten Leitlinien wurde das GRADE-System (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) verwendet, um die Stärke der jeweiligen Empfehlung (1: stark, 2: schwach) und die Qualität der Evidenz in 4 Stufen (+ sehr niedrig, ++ niedrig, +++ moderat, ++++ hoch) darzustellen.

■ Präkonzeptionelle Versorgung bei diabetischen Frauen

Eine präkonzeptionelle Beratung und Betreuung bei Kinderwunsch wird bei allen diabetischen Frauen empfohlen (1++), dabei sollten – wenn ohne Risiko für Hypoglykämien möglich – normale Blutglukose- und HbA_{1c}-Werte angestrebt werden (2++). Bei bestehender Insulintherapie werden multiple tägliche Dosen in Form einer funktionellen Insulintherapie (Basal-Bolus-Prinzip) oder eine kontinuierliche subkutane Insulingabe (Pumpentherapie) präferiert, da eine bessere Glukoseeinstellung erreicht und im Falle einer Schwangerschaft flexibel die Insulindosis angepasst werden kann (1++). Ein Wechsel auf komplexere Insulindosierungsformen sollte dabei möglichst vor dem Beenden von Verhütungsmethoden angestrebt werden. Prinzipiell ist die Effektivität der Erreichung von optimalen Glukosewerten von Pumpentherapie und Basis-Bolus-Therapie vergleichbar [4]. Eine rezente, retrospektive, multi-

zentrische Studie mit 387 Typ-1-Diabetes-Schwangerschaften konnte zeigen, dass verglichen zu Basis-Bolus-Therapie mithilfe einer Pumpentherapie eine bessere glykämische Einstellung mit niedrigeren HbA_{1c}-Werten (erstes Trimester: HbA_{1c} 6,90 ± 0,71 % vs. 7,60 ± 1,38 %; p < 0,001); drittes Trimester: HbA_{1c} 6,49 ± 0,52 % vs. 6,81 ± 0,85 %; p = 0,002) und vergleichbarem Risiko für Hypoglykämien (8,0 % vs. 7,6 %; p = 0,90) erreicht werden kann [6].

Besonders in der Frühschwangerschaft ist das Hypoglykämierisiko für schwangere Frauen mit Typ-1-Diabetes besonders hoch und kann limitierend für eine optimale Therapieeinstellung sein [4]. Eine dänische Studie berichtet ein 3–5× höheres Hypoglykämierisiko für Typ-1-Diabetikerinnen in der Frühschwangerschaft verglichen zu Zeitpunkten vor der Schwangerschaft [7].

Schnellwirksame Insuline wie Lispro und Aspart werden Normalinsulin vorgezogen (2++). In Bezug auf Langzeitsulin kann bei bereits präkonzeptionell bestehender und erfolgreicher Verwendung von Insulin Detemir oder Insulin Glargin die Therapie vor und während der Schwangerschaft fortgesetzt werden (2++). Drei Monate vor Beenden der Verhütung wird die Einnahme von Folsäure empfohlen (1++), die Dosis sollte bei 5 mg/Tag liegen (2++).

Bei allen diabetischen Frauen mit Kinderwunsch wird eine Kontrolle des Augenhintergrundes beim Spezialisten empfohlen (1++++). Bei Diagnose einer Retinopathie sollte je nach Grad eine Therapie eingeleitet und gegebenenfalls der Kinderwunsch bis zur Stabilisierung der Erkrankung hinausgezögert werden (1++++). In jedem Trimester der Schwangerschaft sollten augenärztliche Kontrollen erfolgen, eine weitere bis 3 Monate nach der Geburt und danach je nach Erfordernis (1+).

Bei insuffizienter Nierenfunktion sollte vor Absetzen der Verhütung eine Abklärung bei einem Spezialisten erfolgen und mögliche Risiken erörtert werden. In der Schwangerschaft sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen.

Vor Absetzen von Verhütungsmitteln liegt der Zielwert des Blutdruckes < 130/80 mmHg (1++). Die Gabe von ACE-Hemmern oder Sartanen wird in beinahe allen Fällen nicht empfohlen (1++). In besonderen Fällen bei schwerer eingeschränkter Nierenfunktion können in Absprache mit der Patientin ACE-Hemmer oder Sartane weiter verabreicht werden, dabei sollte die Patientin ausführlich über den Wegfall

Tabelle 1: Diagnose von Gestationsdiabetes (GDM) und eines vorbestehenden Diabetes mellitus**GDM-Diagnose (gesamte Schwangerschaft, vorzugsweise 24.–28. SSW)**

Nüchtern	≥ 92 mg/dl
1 h nach 75 g Glukose	≥ 180 mg/dl
2 h nach 75 g Glukose	≥ 153 mg/dl

Diabetes-Diagnose (wenn möglich vor der 13. SSW)

Nüchtern	≥ 126 mg/dl
HbA _{1c}	≥ 6,5 %
Postprandial	≥ 200 mg/dl

Tabelle 2: Zielglukosewerte bei diabetischen Schwangeren (kapillar)

Zeitpunkt	Blutzuckerwert (mg/dl)
Nüchtern	< 95
1 h nach Mahlzeit	< 140
2 h nach Mahlzeit	< 120

von nierenprotektiven bzw. die potenziell teratogenen Eigenschaften der Substanzklassen informiert werden. Bei erfolgreicher Konzeption wird das sofortige Absetzen beider Präparate empfohlen (1++). Weiters soll vor dem Beenden von Kontrazeptiva bei diabetischen Frauen mit vaskulären Risikofaktoren das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) untersucht werden (1+). Nach den Empfehlungen werden bei bestehender KHK die Schwere der Erkrankung erhoben, eine Therapie initiiert und Beratung bezüglich der möglichen maternalen und fetalen Risiken gegeben (1++++).

Bei diabetischen Frauen mit Kinderwunsch sind zur Behandlung einer Dyslipidämie weder Statine (1++) noch Fibrate oder Niacin (2++) empfohlen. Nur die Gabe von gallensäurebindenden Substanzen zur Behandlung von Hypercholesterinämie ist möglich (2++).

Bei Typ-1-Diabetes sollte bei Kinderwunsch die Messung von TSH und Thyroidperoxidase-Antikörpern zur Abklärung der Schilddrüsenfunktion erfolgen (1+).

Übergewichtigen und adipösen Frauen wird eine Gewichtsreduktion vor Schwangerschaft empfohlen (1+++).

■ Schwangerschaftsdiabetes

Die Endocrine Society empfiehlt für alle schwangeren Frauen mit nicht bekanntem Diabetes ein universelles Diabetes-Screening mit Nüchternglukose, HbA_{1c} oder spontaner Blutzuckerabnahme zum Zeitpunkt der ersten pränatalen Visite (wenn möglich vor der 13. SSW, anderenfalls sobald als möglich) (1++; Tab. 1). Liegen keine Diabetes-Symptome vor, muss im Fall eines auf Diabetes hinweisenden Wertes die Diabetes-Diagnose mittels eines weiteren pathologischen Testergebnisses an einem anderen Tag bestätigt werden.

Es wird weiters empfohlen, dass alle schwangeren Frauen, bei denen vor der 24. SSW kein Diabetes oder Gestationsdiabetes (GDM) diagnostiziert wurde, in der 24.–28. SSW einen 2-stündigen 75-g oralen Glukosetoleranztest (OGTT) zur Testung eines GDM durchführen sollen (1+++; Tab. 1). Zur Diagnosefindung werden die Kriterien der IADPSG verwendet (1+++), die seit diesem Jahr auch von der WHO empfohlen werden [8, 9].

Der 75-g-OGTT sollte nach einer mindestens 8-stündigen (nicht mehr als 14-stündigen) nächtlichen Fastenperiode ohne

Reduktion der Kohlenhydrataufnahme an den Vortagen erfolgen. Die Patientin sollte sitzen und während des Tests nicht rauchen. Für eine GDM-Diagnose ist ein erhöhter Wert für die Diagnose ausreichend, für Diabetes gelten bei fehlenden Symptomen die bereits zuvor beschriebenen Kriterien.

Die Therapie sollte so gestaltet werden, dass Glukosezielwerte nahe den Normalwerten erreicht werden (1++). Initial werden der Start mit einer Ernährungsumstellung, die Einhaltung der diätologischen Vorgaben und tägliche, moderate körperliche Aktivität im Ausmaß von mindestens 30 Min. empfohlen (1+++). Bei ungenügender Glukosekontrolle mit Lebensstilmodifikation sollten blutzuckersenkende Medikamente angewendet werden (1++++).

Die postpartale Kontrolle sieht Messungen der Nüchternglukose oder Selbstmessungen der Blutglukose für 24–72 h nach der Geburt vor, um eine weiterbestehende Hyperglykämie auszuschließen (1+). Ein 2-stündiger 75-g-OGTT wird bei allen Frauen mit GDM 6–12 Wochen nach Geburt empfohlen, um Prädiabetes oder Diabetes auszuschließen (1+++). Bei normalen Werten sollten weitere Abklärungen periodisch und vor zukünftigen Schwangerschaften erfolgen (1++). Kindliche Geburtsdaten (Gewicht, GDM ja/nein) sollten dokumentiert werden.

Alle Frauen nach GDM werden über Lebensstilmodifikation zur Reduktion der Progression zu Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen beraten; außerdem werden die Planung von zukünftigen Schwangerschaften und regelmäßige Diabetes-Screenings sowie Vorsorgeuntersuchungen empfohlen (1+) [10].

Blutzuckersenkende Medikamente sollten bei GDM sofort nach der Geburt abgesetzt werden. Bei Diabetes, der in der Schwangerschaft aufgetreten ist, sollte man von Fall zu Fall anhand der aktuellen Blutglukosewerte entscheiden, ob eine weitere Therapie erforderlich ist (2++).

■ Glukosemonitoring und Glukosezielwerte

Alle diabetischen Schwangeren messen die Blutglukose selbst (1++++). Die Messungen erfolgen vor und 1 oder 2 h nach Mahlzeitbeginn und falls notwendig auch vor dem Zubettgehen oder während der Nacht (2++). Es wird empfohlen, eine präprandiale Glukose von < 95 mg/dl zu erreichen (1++ nüchtern, 1+ für andere Mahlzeiten; Tab. 2). Falls ohne Hypoglykämie möglich, sind Werte < 90 mg/dl anzustreben (2+). Nach 1 h sind Glukosewerte < 140 mg/dl und nach 2 h < 120 mg/dl das Ziel (2+), sofern diese Werte ohne Hypoglykämierisiko erreicht werden können. Bei Diabetes in der Schwangerschaft sollte ein HbA_{1c} < 7 % (ideal < 6,5 %) erreicht werden. Kontinuierliche Glukosemessung kann in diabetischen Schwan-

Tabelle 3: Gewichtszunahme bei Schwangeren abhängig vom präkonzeptionellen BMI. Mod. nach [11].

BMI	BMI-Limits (kg/m ²) (WHO)	Empfohlene Zunahme während der SS (kg)	Empfohlene Gewichtszunahme (kg)/Woche (2. + 3. Trimenon)
Untergewicht	< 18,5	13–18	0,51
Normalgewicht	18,5–24,9	11–16	0,42
Übergewicht	25,0–29,9	7–11	0,28
Adipositas	≥ 30,0	5–9	0,22

gerschaften Anwendung finden, sofern die Selbstmessungen nicht für eine optimale Blutzuckereinstellung ausreichen (2++).

■ Ernährungs- und Gewichtszunahmeempfehlungen für diabetische Schwangere

Bei allen diabetischen Schwangeren wird eine Ernährungsumstellung zur Erreichung der Glukosezielwerte empfohlen. Dabei muss aber die Versorgung mit essenziellen Ernährungsbestandteilen gegeben sein (1++). In Bezug auf Gewichtszunahme (Tab. 3) in der Schwangerschaft wird empfohlen, den revidierten Richtlinien des Institute of Medicine (*weight gain during pregnancy*) zu folgen [11].

Adipöse diabetische Frauen sollten die Kalorienaufnahme um etwa $\frac{1}{3}$ reduzieren (verglichen zu vor der Schwangerschaft). Die minimale Aufnahme liegt zwischen 1600 und 1800 kcal/d (2++). Die Kohlenhydrataufnahme sollte auf 35–45 % der totalen Kalorienaufnahme limitiert und die Mahlzeiten auf 3 kleine bis mittlere Hauptmahlzeiten und 2–4 kleine Zwischenmahlzeiten inklusive Abendsnack aufgeteilt werden (2++). Es wird empfohlen, in Bezug auf Mineralstoff- und Vitaminaufnahme in der Schwangerschaft den gleichen Empfehlungen zu folgen, die für Frauen ohne Diabetes gelten (1++). Für Folsäure bei Kinderwunsch gelten die zuvor genannten Empfehlungen. Ab der 12. Schwangerschaftswoche sollte die Folsäuredosis auf 0,4–1,0 mg/Tag reduziert und die Einnahme bis zum Beenden des Stillens aufrecht erhalten werden (2++).

■ Blutglukosesenkende pharmakologische Therapie während der Schwangerschaft

Das langwirksame Insulinanalogon Detemir kann während der Schwangerschaft initiiert werden, wenn Basalinsulin notwendig ist und NPH-Insulin in adäquaten Dosen zu Hypoglykämien führt oder bereits zuvor geführt hat. Ebenso kann Insulin Detemir weiter verabreicht werden, wenn bereits vor der Schwangerschaft eine erfolgreiche Anwendung stattgefunden hat (2++++). Bei erfolgreicher Anwendung von Insulin Glargin vor der Schwangerschaft kann auch Insulin Glargin in der Schwangerschaft fortgesetzt werden (2++). Schnellwirksame Insuline wie Lispro und Aspart sollten in diabetischen Schwangerschaften gegenüber Normalinsulin präferiert Anwendung finden (2+++). Es wird empfohlen, die kontinuierli-

che subkutane Insulininfusion während der Schwangerschaft fortzusetzen, wenn sie bereits vor der Schwangerschaft begonnen wurde (1+++). Während einer Schwangerschaft sollte sie jedoch nicht begonnen werden, es sei denn mit anderen Strategien, wie der mehrmals täglichen Insulininjektion, sind die Glukosezielwerte nicht zu erreichen (2++).

Glyburid (Glibenclamid) ist eine geeignete Alternative zur Insulintherapie zur Erreichung der Glukosezielwerte bei

Frauen mit GDM, wenn nach einer Woche die Zielwerte mit Lebensstilveränderung (gesunde Ernährung und körperliche Aktivität) nicht ausreichend erreicht werden. Bei Diagnose des GDM vor der 25. SSW und Glukosewerten > 110 mg/dl sollte aber Insulin bevorzugt Anwendung finden (2++). Metformin sollte nur bei diabetischen Schwangerschaften nach dem ersten Trimester verschrieben werden, wenn mit Lebensstilveränderung keine ausreichenden Ergebnisse erzielt werden konnten und eine Insulintherapie entweder von der Patientin abgelehnt wurde oder nicht durchgeführt werden kann (2++).

■ Wehen, Geburt, Stillen und postpartale Kontrazeption

Während der Wehen und der Geburt sollen bei diabetischen Schwangeren die Blutglukosewerte zwischen 72 und 126 mg/dl liegen (2++). Es wird empfohlen, wenn immer möglich, dass diabetische Schwangere ihr Kind stillen (1++++). Stillende diabetische Mütter unter Metformin- oder Glyburidtherapie sollen diese Medikamente weiter einnehmen, falls dies notwendig ist (1++++).

Die Wahl einer kontrazeptiven Methode bei diabetischen Frauen oder Frauen nach GDM sollte unbeeinflusst von der Grunderkrankung sein (1+++). Die Empfehlungen der ÖDG weisen modernen, niedrig dosierten mono- oder multiphasischen Hormonpräparaten geringe Veränderungen des Lipid- oder Glukosestoffwechsel aus, dennoch sollte bei Nikotinabusus, bestehenden Spätkomplikationen, Alter > 35 oder anderen Kontraindikationen von einer hormonellen Methode abgeraten werden [4]. Die American College of Obstetricians and Gynecologists Guideline ist mit den ÖDG-Leitlinien konform, wobei ein hormonabgebendes (Levonorgestrel) Intrauterinpressar bei Diabetikerinnen ohne Retinopathie, Nephropathie oder anderen vaskulären Komplikationen zur Anwendung geeignet ist [12]. Zu diesem Thema ist die Evidenz gering, da es wenige, randomisierte, kontrollierte Studien gibt und die Studien teilweise sehr lange zurückliegen [10]. Eine rezente Übersichtsarbeit identifizierte 4 randomisierte kontrollierte Studien, wobei nur eine gute methodologische Qualität aufweisen konnte [13]. Die Autoren bemängelten vor allem die insuffiziente Evidenz zu hormonellen verglichen mit nichthormonellen Methoden in Bezug auf Lipid- und Glukosestoffwechselveränderungen sowie die nicht vorhandene Darstellung von echten klinischen Endpunkten (mikro- und makrovaskuläre Ereignisse).

■ Relevanz für die Praxis

Eine optimale Glukoseeinstellung ist essenziell bei bestehendem Kinderwunsch sowie in der Schwangerschaft. Bei einer geplanten Schwangerschaft müssen viele Faktoren möglichst vor Konzeption oder bereits vor Absetzen der Verhütungsmethoden berücksichtigt werden. Damit ist nicht nur eine Konzeption wahrscheinlicher, sondern auch die Risiken eines frühzeitigen Aborts oder einer Fehlbildung sind geringer. In der Schwangerschaft wiederum ist die Einhaltung der Glukosezielwerte für Mutter und Fetus von zentraler Bedeutung, da akute Komplikationen in der Schwangerschaft und peripartal sowie auch im Langzeitverlauf verhindert werden können. Langzeitkomplikationen können nicht nur bei der Mutter in Form von Diabetes mellitus Typ 2 oder diabetischen Spätkomplikationen auftreten, sondern auch Nachkommen von diabetischen Schwangerschaften erkranken häufiger an Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus oder dem metabolischen Syndrom. Auch nach der Schwangerschaft ist eine regelmäßige Betreuung und Kontrolle notwendig, um diabetische Stoffwechselentgleisungen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln oder idealerweise überhaupt zu verhindern. Die Empfehlungen der Endocrine Society [1] sind großteils konform mit den Leitlinien zu Diabetes und Schwangerschaft bzw. Gestationsdiabetes der Österreichischen Diabetesgesellschaft (http://www.oedg.org/pdf/1302_OEDG_Leitlinien.pdf) [4, 5].

- Amrein K. Kurzfassung der Endocrine Society Practice Guidelines: Executive Summary: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum. J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6: 33–5.
- Kautzky-Willer A, Weitgasser R, Lechleitner M. Gravidität bei vorbestehendem Diabetes für die Leitlinien für die Praxis (AG Diabetes und Schwangerschaft der ÖDG). Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 66–9.
- Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Pollak A, et al. Gestationsdiabetes (GDM). Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 58–65.
- Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klink JA, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. Diabetologia 2014; 57: 681–9.
- Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. Diabet Med 2012; 29: 558–66.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676–82.
- World Health Organisation, Document WHO/NMH/MND/13.2, Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO, 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/ [gesehen 21.03.2014].
- Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. Womens Health (Lond Engl) 2014; 10: 91–108.
- IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. The National Academies Press, Washington, DC, 2009.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2006, reaffirmed 2013 p. (ACOG practice bulletin; no. 73). <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=10924> [gesehen 21.03.2014].
- Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev 2013; 3: CD003990.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jürgen Harreiter, MSc.
Gender Medicine Unit
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
juergen.harreiter@meduniwien.ac.at



Literatur:

- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4227–49.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2543–65.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie |
Osteoporose Institut Dobnig GmbH
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Tel. 0316/831876
Fax 0316/831876-13
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, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl
Layout: 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 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

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

sehsendungen, 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 Personen bezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Der Schilddrüsenfall: Chronische Immunthyreoiditis



G. Zettinig¹, O. Koperek², M. Krebs^{1,3}, A. Gessl³, H. Dobnig⁴, W. Buchinger^{5,6}

¹Schilddrüsenpraxis Josefstadt Wien; ²Klinisches Institut für Klinische Pathologie, Medizinische Universität Wien; ³Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁴Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig, Graz; ⁵Schilddrüsenambulanz, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg; ⁶Schilddrüseninstitut Gleisdorf

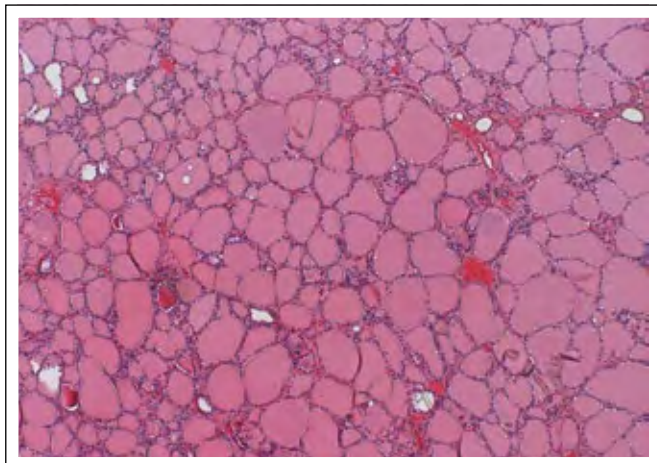


Abbildung 1: Histologischer Schnitt durch eine normale Schilddrüse. Ein großer Teil des Gewebes besteht aus kolloidgefüllten Follikeln.

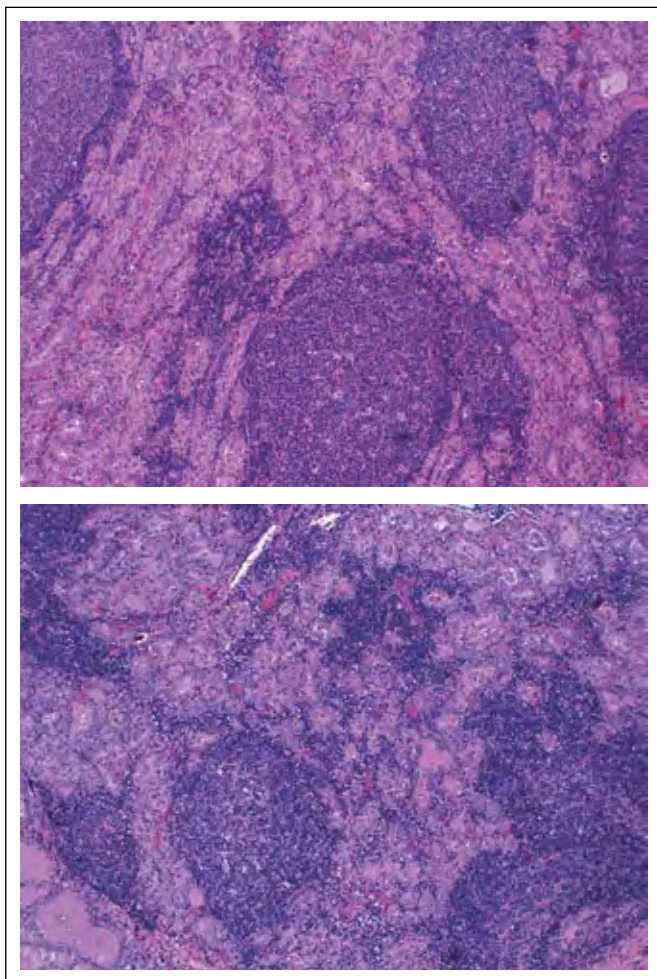


Abbildung 2: Zwei histologische Befunde bei chronischer Immunthyreoiditis: Die Gewebestruktur ist völlig verändert: Lymphatische Zellen und Lymphfollikel bestimmen das Bild.

Vor nunmehr 102 Jahren beschrieb Hakaru Hashimoto in seiner Dissertation mit dem Titel „Struma lymphomatosa“ erstmals die Charakteristika der chronischen Immunthyreoiditis: (1) diffuse lymphozytäre Infiltration, (2) Bildung lymphoider Follikel, (3) Zerstörung epithelialer Zellen und (4) Proliferation von fibrösem Gewebe [1].

Da Ultraschallwellen an Grenzflächen von Geweben teilweise reflektiert und teilweise absorbiert werden, sind Veränderungen des feingeweblichen Aufbaus der Schilddrüse so sehr gut detektierbar. Im Rahmen der lymphozytären Infiltration des Schilddrüsenparenchyms werden die kolloidgefüllten Follikel zunehmend durch solides Gewebe ersetzt (Abb. 1, 2). Die echoärmere Parenchymstruktur ist meist das erste Zeichen einer chronischen Immunthyreoiditis (Abb. 1–8).

Von da an dauert es oft noch Jahre, bis Antikörper im Blut nachweisbar sind. Meist erst dann verändert sich die Schilddrüsenfunktion: Wie bei jeder Thyreoiditis kann es initial zu einer passageren, durch den Zellzerfall ausgelösten Hyperthyreose kommen, die oft klinisch inapparent verläuft. In der Folge normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion meist wieder, nach manchmal jahrelanger Latenzzeit kommt es schlussendlich zur Ausbildung einer Schilddrüsenunterfunktion (Abb. 9).

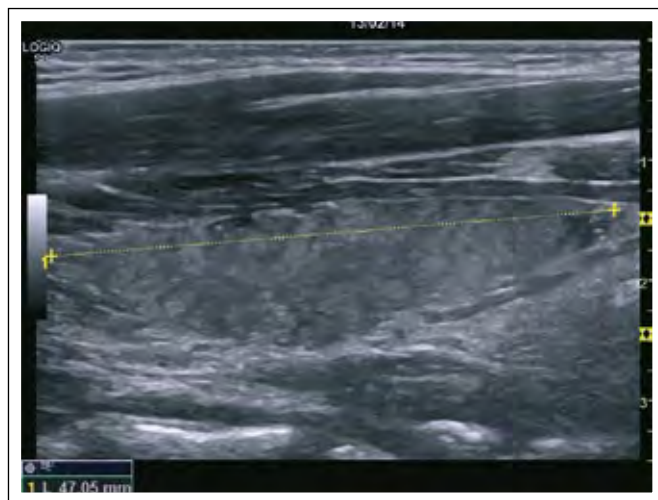


Abbildung 3: Patientin mit chronischer Immunthyreoiditis und homogen verteilten, kleinsten pseudonodulären Formationen, die der Schilddrüse eine klein-knotige Struktur geben.

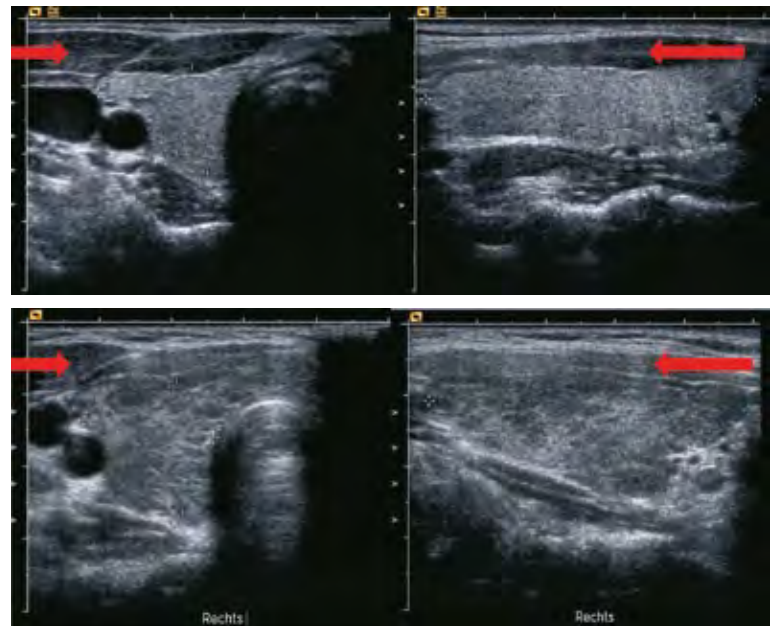


Abbildung 4: Rechter Lappen im Quer- und Längsschnitt: Oben Normalbefund. Unten das typische echoarme Muster einer ausgeprägten chronischen Immunthyreoiditis. Die Echostruktur der Halsmuskulatur (rote Pfeile) dient als Referenz. Normales Schilddrüsenparenchym ist echoreicher als die Halsmuskulatur.

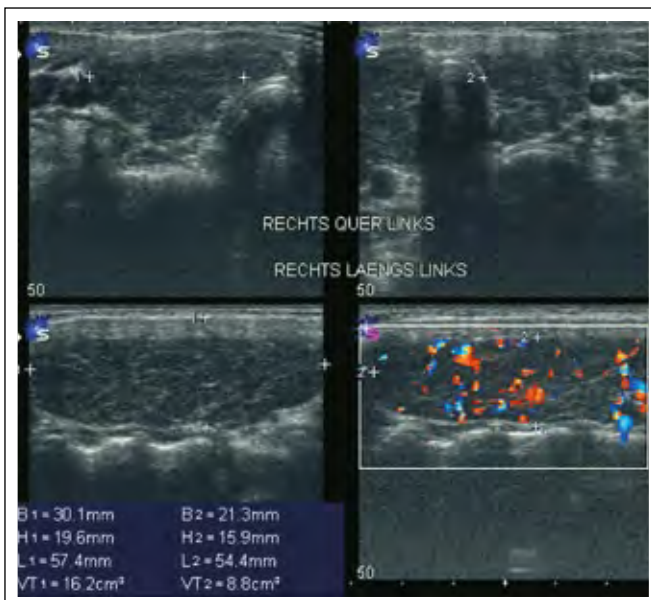


Abbildung 5: Hypertrophe Form der chronischen Immunthyreoiditis. Oben Querschnitte, unten Längsschnitte.

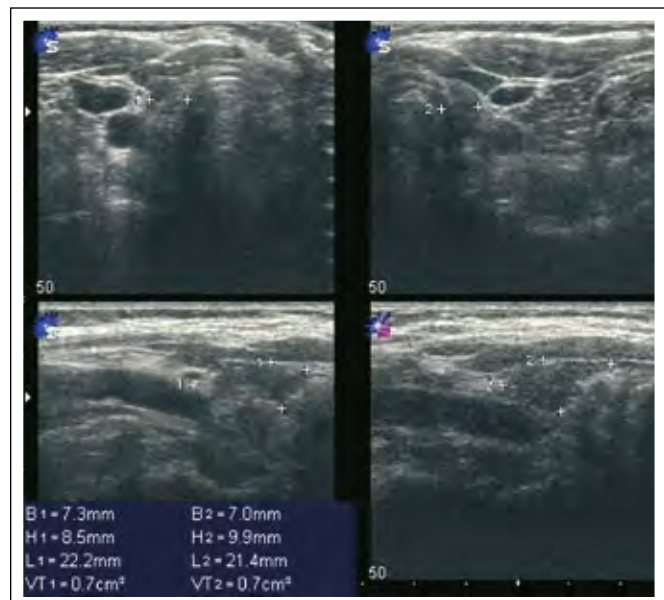


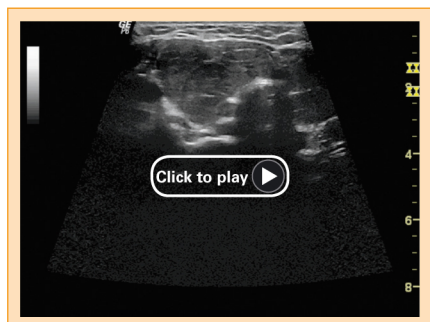
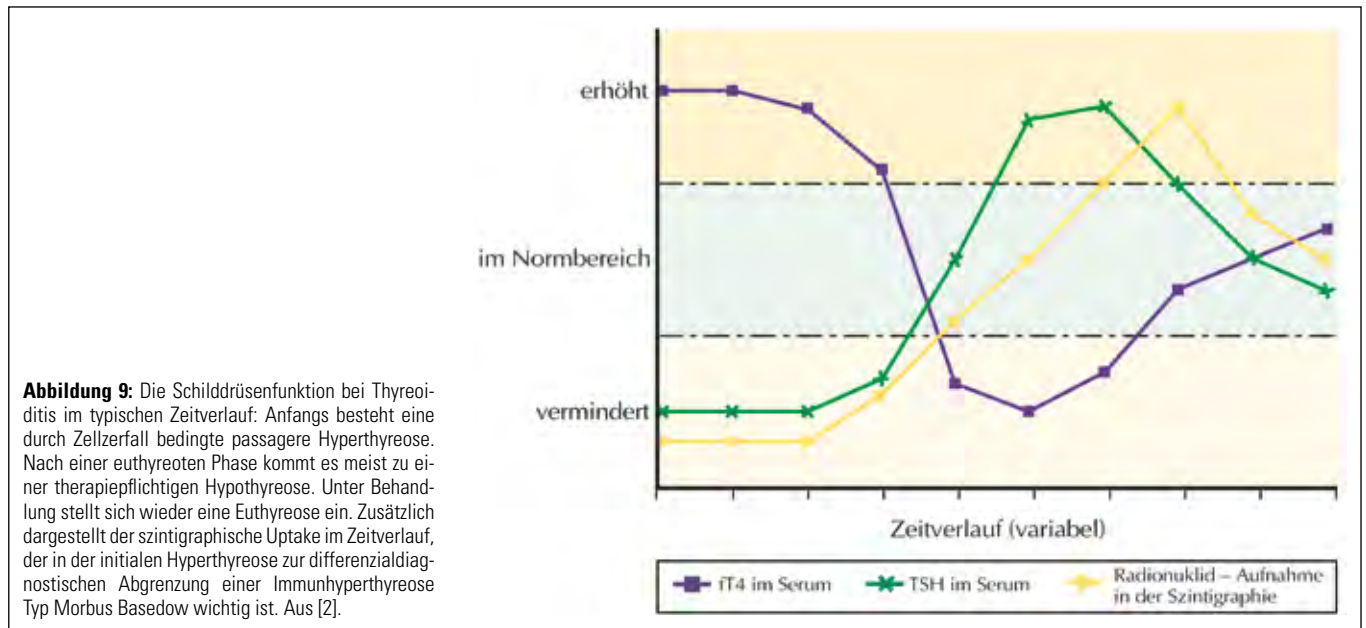
Abbildung 6: Atrophe Form der chronischen Immunthyreoiditis. Oben Querschnitte, unten Längsschnitte.



Abbildung 7: Chronische Immunthyreoiditis, hypertrophe Form. Die Abbildung ist gleich skaliert wie Abbildung 8.



Abbildung 8: Chronische Immunthyreoiditis, atrophe Form. Die Abbildung ist gleich skaliert wie Abbildung 7.



Video 1: Chronische Immunthyreoiditis, hypertrophe Form, rechter Lappen im Querschnitt. Das Video ist gleich skaliert wie Video 2.



Video 2: Chronische Immunthyreoiditis, atrophe Form. Das Video ist gleich skaliert wie Video 1.

Literatur:

1. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219–48.
2. Zettinig G, Buchinger W. Schilddrüse kurz und bündig. 3. Aufl. Krause und Pachernegg, Gablitz, 2014.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. med. Georg Zettinig
Schilddrüsenpraxis Josefstadt
A-1080 Wien
Laudongasse 12/8
E-Mail: zettinig@schilddruesenpraxis.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12195
oder mittels Eingabe von A12195 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Player erforderlich)

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

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

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

Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einer Erhöhung des Risikos für sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Komplikationen assoziiert. So ist das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, für Diabetes-Patienten 2–4× so hoch im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes. Durch verbesserte glykämische Kontrolle lässt sich zwar das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen signifikant reduzieren, es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass sich die glykämische Kontrolle auch günstig auf makrovaskuläre Komplikationen auswirkt. Im Gegenteil: Bedenken, dass unter Antidiabetika-Behandlung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ansteigen könnte, haben im Jahr 2008 die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) dazu bewogen, für neue Antidiabetika einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit zu verlangen.

Alogliptin ist ein selektiver Hemmer der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), der zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen ist. Durch die Hemmung von DPP-4 wird einerseits der Abbau von Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1) verzögert und andererseits die pankreatische Insulinsekretion gesteigert sowie die Glukagonsekretion unterdrückt. Die Folge ist eine Senkung der Glukosespiegel im Blut.

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Alogliptin ergab sich im Vergleich zu Placebo oder aktiven Vergleichssubstanzen kein Hinweis auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Da in diesen Studien Patienten mit nur geringem kardiovaskulärem Risiko inkludiert waren, lässt sich aus diesen Daten nicht auf die Sicherheit von Alogliptin bei Diabetes-Patienten mit hohem Risiko schließen. In der EXAMINE- (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*-) Studie sollte geprüft werden, ob das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Alogliptin bei Patienten mit einem kürzlich durchgemachten akuten Koronarsyndrom gegenüber Placebo erhöht ist.

Methode

Bei der EXAMINE-Studie handelt es sich um eine randomisierte multizentrische Doppelblindstudie, in die insgesamt 5380 Patienten inkludiert wurden, die in einem Zeitraum von 15–90 Tagen vor Randomisierung entweder einen Myokardinfarkt oder Angina pectoris, die eine Spitalseinweisung erforderlich machte, erlitten hatten. Diese Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden, zielwertorientierten antihyper-

glykämischen und kardiovaskulären Therapie entweder Alogliptin oder Placebo.

Der primäre Endpunkt setzte sich aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall zusammen. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt bestand aus dem zusammengesetzten primären Endpunkt plus der Notwendigkeit einer Notfall-Revaskularisation aufgrund einer instabilen Angina pectoris. Ziel war es, die Nichtinferiorität der Sicherheit von Alogliptin gegenüber Placebo zu belegen.

Ergebnisse

Es zeigte sich, dass die glykämische Einstellung in der Alogliptin-Gruppe signifikant besser war (–0,33 vs. 0,3 %; $p < 0,001$). Im Hinblick auf den kombinierten primären Endpunkt ergab die Datenauswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen. Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen lag nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 18 Monaten im Alogliptin-Arm bei 11,3 % und in der Placebogruppe bei 11,8 % ($p < 0,001$ für Non-Inferiorität). Die weitere Auswertung zeigte, dass die Risikoraten für die einzelnen Komponenten konsistent mit dem Gesamtrisiko sind. Ebenso bestand hinsichtlich des sekundären Endpunktes kein Unterschied zwischen den Studienarmen (12,7 vs. 13,4 %).

Auch bezüglich der Nebenwirkungsraten konnte kein Unterschied festgestellt werden (33,6 vs. 35,5 %; $p = 0,14$). So war die Inzidenz von Hypoglykämien, von akuten und chronischen Pankreatitiden, Neoplasien oder Angioödemem in den Studiengruppen vergleichbar.

Konklusion

In die EXAMINE-Studie wurden Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen, die innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten eine Ereignisrate von 11 % aufwiesen. Bei diesen Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem kürzlich erlittenen akuten Koronarsyndrom führte die Behandlung mit Alogliptin im Vergleich zu Placebo zu keiner Erhöhung des Risikos für kardiovaskulär bedingten Tod, nichttödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall. Diese Daten können eine Entscheidungshilfe bei der Wahl einer antidiabetischen Therapie für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko darstellen.

Korrespondenzadresse:

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

Frühzeitiger Einsatz von Vildagliptin (Galvus®/Eucreas®): Einfach ein gutes Leben mit Diabetes [1–4]

Der Einsatz der Präparate Galvus® und Eucreas® ermöglicht eine signifikante HbA_{1c}-Senkung [3, 4], zusätzlich weisen die Produkte aber auch noch ein geringes Nebenwirkungspotenzial [3] auf und sind daher je nach Dauer und Verlauf der Diabetes-Erkrankung immer bedarfsgerecht, auch in Kombination mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln [3] und gemäß den erstatteten Indikationen [2] einsetzbar.

Wir alle wünschen uns einfach ein gutes Leben. Aber dieses gute Leben ist für Diabetiker leider nicht immer selbstverständlich. Diabetiker haben nämlich ein besonders hohes Risikopotenzial, im Laufe ihrer Erkrankung aufgrund einer mangelnden glykämischen Kontrolle zusätzlich noch mikro- oder makrovaskuläre Komorbiditäten auszubilden.

Daraus lässt sich folgern, dass es besonders für den Diabetes-Patienten wichtig ist, eine optimale Therapie zu bekommen, damit er genau dieses gute Leben führen kann. Um dies zu ermöglichen, hat **Frau Prof. Alexandra Kautzky-Willer** (Lehrstuhl für Gender Medicine an der Medizinischen Universität Wien) anlässlich der letzten ÖDG-Jahrestagung in Salzburg die Rahmenbedingungen für eine effektive glykämische Kontrolle definiert und folgende Grundbedingungen gefordert:

- Einstellung des Patienten auf einen individuellen HbA_{1c}-Zielbereich gemäß den ÖDG-Leitlinien, um Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen zu verhindern.
- Hypoglykämien sollen weitestgehend vermieden werden.

- Möglichst keine Gewichtszunahme im Zuge der Therapie bzw. einer mangelnden glykämischen Kontrolle.
- Eine möglichst frühzeitige Intervention bei Diagnose durch eine effiziente Therapie hat positive Effekte auf den Krankheitsverlauf.

Um Diabetes gemäß diesen Forderungen effektiv zu behandeln, gilt unter den verschiedenen Therapieansätzen besonders die Wirkstoffklasse der Gliptine als Therapie der Wahl, welche einerseits eine signifikante HbA_{1c}-Senkung ermöglichen, andererseits aber auch aufgrund des geringen Nebenwirkungspotenzials gut verträglich sind.

Innerhalb der Gruppe der Gliptine gilt es aber ebenfalls zu unterscheiden: Gerade die Zulassungsstudien der namhaften Präparate haben gezeigt, dass es hinsichtlich der Wirkstärke und der damit erzielbaren HbA_{1c}-Senkung signifikante Unterschiede gibt. So konnte Vildagliptin hier demonstrieren, dass eine effektive Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 1,1 % erreicht werden konnte.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Probanden kaum Hypoglykämien oder damit verbundene unerwünschte Ereignisse beklagten. Die Ergebnisse zeigten im Verlauf auch die Gewichtsneutralität von Vildagliptin.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang auch die besonders gute Verträglichkeit von Vildagliptin mit anderen, gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln wie z. B. SU-Harnstoffen, Antibiotika, Antihypertensiva oder Psychopharmaka: Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P (CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

Untermauern lassen sich diese Prädikate auch durch die EDGE-Studie, eine weltweite Studie mit > 45.000 Patienten unter lebensnahen Bedingungen, in welcher untersucht wurde, ob eine Besserung der glykämischen Kontrolle ohne Nebenwirkung möglich ist. Dabei wurde über 61 Wochen eine Vildagliptin-basierte Dualtherapie mit einer DPP-4-freien Dualtherapie auf nebenwirkungsfreie Effektivität verglichen.

Herr OA Dr. Helmut Brath (Gesundheitszentrum Wien-Süd), der federführend an der Studie mitgewirkt hat, fasst die Resultate folgendermaßen zusammen: „Die Ergebnisse zeigten neben einer durchschnittlichen Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 1,1 % auch, dass mit einer oralen Dualtherapie, die Vildagliptin enthielt, mehr Patienten ohne Nebenwirkungen in den Zielbereich gebracht werden konnten als mit anderen Dualtherapien.“

Literatur:

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
2. Erstattungskodex (Stand: Juni 2013).
3. Fachinformation Galvus® 50 mg und Eucreas® 50 mg/850 mg sowie 50 mg/1000 mg (Stand: Juli 2013).
4. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–5.

Weitere Informationen:



Novartis Pharma GmbH
Mag. Georg Gruber, MBA
A-1020 Wien
Stella-Klein-Löw-Weg 17
Tel.: +43/1/86657-6206
E-Mail: georg.gruber@novartis.com

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)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden 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 ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

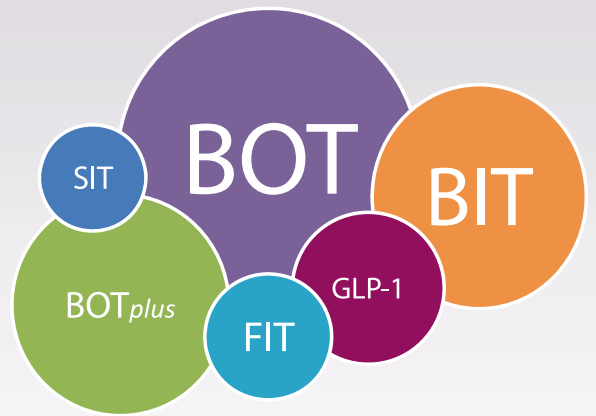
Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie



MEINE INSULINE UND ICH, EIN IDEALES TEAM.

EINFACH^{1,2} & SICHER³⁻⁵

BOT

FLEXIBEL^{6,7}, SCHNELL^{8,9} & EFFEKTIV¹⁰⁻¹³

BOT_{plus}

SANOFI DIABETES
ÜBER 90 JAHRE INSULINERFAHRUNG



NEU

KwikPen™ auch
für Basalinsulin!



**KwikPen™ –
von Anfang an mein
verlässlicher Weggefährte!**

Jede Form der Insulin-
therapie im Fertigpen!

Humalog KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog^{mix 50} KwikPen™
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

Humalog^{mix 25} KwikPen™
25% insulin lispro (rDNA origin) injection
75% insulin lispro protamine suspension

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Die richtige Lösung

AT1401168735 Datum der Erstellung: 01/2014 Fachinformation siehe Seite 54



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