

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren beim geriatrischen Patienten
M. Lechleitner

Betreuung blinder und sehbehinderter Menschen mit Diabetes mellitus
B. von Livonius

Pituitary Corticotroph Microadenomas versus Macroadenomas Causing Cushing's disease
K. Aydin et al.

RUBRIKEN
Klinische Vignette: Katecholamin-sezernierendes Paragangliom der Harnblase
R. W. Gasser et al.

Der Schilddrüsenfall: Die Schilddrüsenoperation
R. Prommegger

News-Screen: Kalziumtest zur Diagnose
des medullären Schilddrüsenkarzinoms
M. Krebs

Kongressbericht: Blick über den Tellerrand – Jahrestagung
der Afrikanischen Gesellschaft
für pädiatrische Endokrinologie (ASPAE)
S. E. Hofer



Member of the



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

Offizielles Organ folgender Gesellschaften



ÖSTERREICHISCHE
SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION



Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie Österreich
APED

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,-

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™**

Inhalt

Editorial	85
H. Dobnig	
Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren beim geriatrischen Patienten	87
M. Lechleitner	
Betreuung blinder und sehbehinderter Menschen mit Diabetes mellitus	90
B. von Livonius	
Pituitary Corticotroph Microadenomas versus Macroadenomas Causing Cushing's disease	96
K. Aydin, S. Dagdelen, B. Ozgen, H. Oruckaptan, F. Soylemezoglu, T. Erbas	
RUBRIKEN	
Klinische Vignette: Katecholamin-sezernierendes Paragangliom der Harnblase	102
R. W. Gasser, R. Pichler, I. Heidegger, A. Kroiss, C. Uprimny, H. Steiner	
Der Schilddrüsenfall: Die Schilddrüsenoperation	104
R. Prommegger	
News-Screen: „Refining Calcium Test for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Cut-offs, Procedures, and Safety“	106
M. Krebs	
Kongressbericht: Ein Blick über den Tellerrand – 5. Jahrestagung der Afrikanischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie (ASPAE) in Dar-Es-Salaam/Tansania 14.–16. Mai 2014	108
S. E. Hofer	
Aktuelles: „Gentle Insulinisation“: Insulin bei Typ-2 Diabetes – patientengerecht, einfach, effektiv	110
T. C. Wascher	
Pharma-News	113
Impressum	105

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. Yudina Anna/shutterstock.com. **2.** Sebastian Kaulitzki/shutterstock.com. **3.** Golyamin Sergej/shutterstock.com. **4.** Abb. 1, S. 90, Visustafel Bailey-Lovie-Chart (mit freundlicher Genehmigung der A. Schweizer GmbH, Forchheim, Deutschland)

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Eisenmenger, Bruck/Leitha	P. Pietschmann, Wien	M. Weissel, Wien
C. Fürnsinn, Wien	S. Pilz, Graz	S. Wolfsberger, Wien
A. Giuliani, Sterzing	C. Scheuba, Wien	
K. Kapelari, Innsbruck	S. Schwarz, Innsbruck	

Der starke Schritt zum HbA1c-Ziel

- Starke HbA1c-Senkung¹
- 24 h im euglykämischen Bereich durch Reduktion von Blutzuckerschwankungen²
- Effektive Reduktion von Langzeitkomplikationen³

EDGE

Vildagliptin
-1,1 %

Starke HbA1c-Senkung unter Realbedingungen an 45.868 Patienten bestätigt^{4,5}



Galvus[®]
vildagliptin



Eucreas[®]
vildagliptin/metformin

¹ EU SMPc; Vildagliptin: Bosi et al., Diabetes Care 30:890-895, 2007. ² Rizzo et al. Diabetes Care 2012; 35(10): 2076-82. ³ Stratton, IM et al. UKPDS35. BMJ 2000; 321:405-12. ⁴ Novartis Symposium, ÖDG Jahrestagung, Salzburg, November 2013, Vortrag "Intervention am Beispiel der EDGE Studie, OA Dr. Brath. ⁵ Mathieu C, Barnett AH, Brath H: EDGE study. Int J Clin Pract. 2013 Aug 21. AT1407230460, Datum der Erstellung: 07/2014

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich begrüße Sie sehr herzlich zur Herbstausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*.

Frau **Prof. Dr. Monika Lechleitner** erinnert uns in ihrem Übersichtsartikel nicht nur an die Notwendigkeit, auch bei betagteren Menschen ein präventives Blutdruck-, Lipid- und Diabetesmanagement durchzuführen, sondern auch daran, dass ein entsprechend umsichtiges und angepasstes Vorgehen mit anderen klinischen Zielsetzungen als beim jüngeren Erwachsenen angewendet werden muss.

Einen „etwas anderen“ Artikel zur Problematik der Sehschwäche bei Diabeteskranken präsentiert uns Frau **Dr. Bettina v. Livonius**. Ich empfand ihn als äußerst lehrreich, hilft er uns, den Blick über die alleinige Kategorie der Sehschärfe hinaus auf die realen und vielschichtigen Probleme im Alltag unmittelbar Betroffener zu lenken.

Mit Freude können wir in diesem Heft einen Original-Artikel von Frau **Dr. Kadriye Aydin** von der Endokrinologischen Abteilung der Hacettepe-Universität aus Ankara präsentieren. In diesem Beitrag wird eine bemerkenswert umfangreiche Patientenserie von 107 hypophysären, kortikotropen Mikro- und Makroadenomen beschrieben und analysiert. Interessant war dabei zu lesen, dass Patienten mit Makroadenomen deutlich seltener typische Cushing-Stigmata aufweisen, weil vermutlich rascheres Tumorwachstum weniger Zeit zur Ausbildung somatischer Veränderungen lässt.

Auch wenn die meisten von uns im Rahmen ihres Medizinstudiums schon einmal von durch Miktion ausgelöste Blutdruckkrisen gelesen haben, wird wohl kaum jemand die Möglichkeit gehabt haben, eine solche klinische Rarität selber diagnostizieren zu können. Die sehr interessante klinische Vignette eines solchen „once-in-a-lifetime“-Falles eines Katecholamin-produzierenden Paraganglioms der Harnblase verdanken wir Herrn **Prof. Dr. Rudolf Gasser** von der Universitätsklinik in Innsbruck.

In unserer neuen Serie „Der Schilddrüsenfall“ legt **Herr Prof. Dr. Rupert Prommegger** die Grundzüge der modernen Schilddrüsenchirurgie dar und war so freundlich, dies auch bildlich eindrucksvoll zu hinterlegen.

Freundlicherweise hat sich Herr **Prof. Dr. Michael Krebs** für dieses Heft bereit erklärt, einen „News-Screen“ zum Thema Schilddrüsenkarzinom zu verfassen. Wir laden an dieser Stelle sehr herzlich Kolleginnen und Kollegen ein, aktuelle Arbeiten – speziell solche, die das derzeitige Vorgehen bei endokrinologischen Erkrankungen betreffen und beeinflussen können – in einem News-Screen-Beitrag kurz abzuhandeln.

Wir freuen uns im Sinne des interdisziplinären Erfahrungsaustausches sehr, dass zukünftig in diesem Journal auch Beiträge aus dem Umfeld der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) veröffentlicht werden. Sozusagen die Einstimmung darauf geht von Frau **PD Dr. Sabine Hofer** aus, die einen äußerst interessanten Kongressbericht der 5. Jahrestagung der Afrikanischen Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie aus Tansania vom Mai heurigen Jahres darlegt. Wie relativ klein sich doch Probleme in Europa ausmachen, wird einem atemberaubend klar, wenn man vernimmt, dass es in einem Land wie z. B. Nigeria mit rund 20mal so vielen Einwohnern wie in Österreich nur 3 ausgebildete pädiatrische Endokrinologen gibt!

Ich hoffe, dass unter den Artikeln nicht nur etwas Interessantes für Sie dabei ist, sondern Sie auch die Zeit finden mögen, diese zu lesen!

Mit besten Grüßen,

Ihr
Prof. Dr. Harald Dobnig
Herausgeber



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

Es ist einfacher, als ich dachte

NovoMix® 30, NovoMix® 50, NovoMix® 70: Jetzt die komplette Palette moderner Mischinsuline im FlexPen® in der Grünen Box

Für die einfache und individuelle
Mischinsulintherapie bei Typ 2 Diabetes



Fachkurzinformation siehe Seite 112

changing
diabetes®

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



NovoMix® 30
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 50
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 70
(Biphasisches Insulin aspart)

Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren beim geriatrischen Patienten

M. Lechleitner

Kurzfassung: Kardiovaskuläre Erkrankungen führen auch bei älteren Patienten zu einer Einschränkung der Lebenserwartung und häufig der Lebensqualität. Einer adäquaten Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren kommt im Hinblick auf die zunehmend häufig bei älteren Patienten durchgeführte invasive Diagnostik und interventionelle Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen große Bedeutung zu. Die Studienevidenz zur Sicherheit und Effektivität der medikamentösen Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren ist für ältere Patienten begrenzt. Bei geriatrischen Patienten muss das Risiko einer Polypharmazie, einschließlich potenzieller Arzneimittelnebenwirkungen und -interaktionen, berücksichtigt werden. Leitlinienempfehlungen internationaler und nationaler Fachgesellschaften nehmen vermehrt

Bezug auf die besondere Situation älterer Patienten. Eine Adaptierung der Zielwerte unter Einbeziehung des Lebensalters, von Komorbiditäten und geriatrischen Syndromen erfolgte bislang für die glykämische Kontrolle bei Typ-2-Diabetes und die antihypertensive Therapie.

Schlüsselwörter: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, geriatrische Patienten

Abstract: Geriatric Patients and Therapy of Cardiovascular Risk Factors. Cardiovascular events result in a reduced life expectancy and an impaired quality of life also in elderly patients. Adequate treatment strategies for cardiovascular risk factors are of increasing importance regarding invasive diagnostic and therapeutic inter-

ventions performed in geriatric patients. Evidence from large studies about the safety and efficacy of medication for cardiovascular risk factors is only partially available for the elderly. The beneficial effects of the medication should be weighed against potential harms, such as drug side-effects and drug-to-drug interactions. Guidelines of international and national societies offer special recommendations for the treatment of the elderly. Treatment targets adapted to the patient's age, comorbidities, and geriatric syndromes have been developed for glycemic control in patients with type-2 diabetes and antihypertensive medication. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (3): 87–9.**

Key words: cardiovascular risk factors, geriatrics

■ Einleitung

Die Häufigkeit und Komplexität kardiovaskulärer Erkrankungen nimmt im höheren Lebensalter deutlich zu und resultiert auch bei älteren Patienten in einer Verkürzung der Lebenserwartung und in einer Einschränkung der Lebensqualität (Tab. 1) [1]. Aus US-amerikanischen Daten ist bekannt, dass rund 80 % der kardiovaskulären Todesfälle, 62 % der stationären Aufnahmen aufgrund eines Myokardinfarkts und 77 % der Aufnahmen infolge einer Herzinsuffizienz die Bevölkerung im Alter > 65 Jahre betreffen [2]. Darüber hinaus beeinflussen Komorbiditäten und geriatrische Syndrome die klinische Prognose beim älteren Patienten [3, 4]. So muss im Rahmen der medikamentösen Therapie die Effektivität der Behandlung, aber auch das Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen und -interaktionen sowie die Problematik der Polypharmazie Berücksichtigung finden. Das Risiko einer Verschreibung eines potenziell ungünstigen Medikaments steigt für geriatrische Patienten bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung deutlich an [5, 6].

Älteren Patienten darf eine effektive Therapiemaßnahme jedoch nicht vorenthalten werden, insbesondere da auch invasive diagnostische und therapeutische Interventionen in einem zunehmenden Maß bei älteren Patienten durchgeführt werden, um die Funktionalität und damit Lebensqualität zu erhalten. Richtlinien zur Abwägung der Indikationsstellung und der potenziell ungünstigen Auswirkungen einer Medikation liegen in Form der START- und STOPP-Kriterien vor [3, 5, 6]. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie der Hyper-

tonie, Dyslipidämie und des Diabetes mellitus, erfolgt in der klinischen Praxis unter Bezugnahme auf die Leitlinienempfehlungen internationaler und nationaler Fachgesellschaften. Die in den vergangenen Jahren publizierten Leitlinienversionen beziehen dabei vermehrt spezifische Empfehlungen für ältere Patienten mit ein (Tab. 2) [7–10].

■ Antihypertensive Therapie

Die ESH/ESC-Leitlinien empfehlen für Patienten im Alter > 80 Jahre und mit systolischen Blutdruckwerten > 160 mmHg einen systolischen Zielblutdruck von 140–150 mmHg [7]. Für ältere Menschen < 80 Jahre in gutem Allgemeinzustand wird das Erreichen eines systolischen Zielblutdrucks < 140 mmHg angeraten. Bei geriatrischen Patienten mit den Symptomen einer *frailty* sollte entsprechend der Leitlinienempfehlung die Entscheidung über mögliche Vor- und Nachteile einer antihypertensiven Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten durch den behandelnden Arzt erfolgen [7, 9–11].

Die ESC/ESH-Leitlinien empfehlen als antihypertensive Medikamente für ältere Patienten unter Bezugnahme auf die Studienevidenz Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Sartane [7]. Bei einer isolierten systolischen Hypertonie kommen vorrangig Kalziumantagonisten bzw. Diuretika zur Anwendung [7, 11]. Die Auswahl der antihypertensiven Substanzklasse erfolgt somit in Anlehnung an die Empfehlungen für jüngere Patientengruppen und mit besonderer Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie der möglichen Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Medikation [10].

Als Risiken der antihypertensiven Medikation bei geriatrischen Patienten gelten insbesondere nächtliche hypotone Blutdruckwerte, Bradykardie und Sturzneigung, ischämische Komplikationen, Elektrolytentgleisungen und Exsikkose. Vor allem

Eingelangt am 19. Februar 2014; angenommen nach Revision am 8. April 2014; Pre-Publishing Online am 4. Juni 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: Einfluss von kardiovaskulären Ereignissen auf die Lebenserwartung. Nach [1].

Alter (Jahre)	Lebenserwartung (Jahre)	Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach dem Ereignis (nach kardiovaskulärem Ereignis; %)	Verlust an Lebensjahren (nach 30 Tagen case fatality)
80	6,8	60	3,7
70	12,2	50	5,2
60	19,2	40	5,9
50	27,6	30	5,7
40	36,8	25	5,6

Tabelle 2: Anwendung der Altersdefinitionen in den untersuchten Guidelines. Nach [10].

Altersbegriff	ESH/ESC 2007	ESH/ESC 2009	JNC7 2003	CHEP 2010	DHL 2008	SHG 2009	NICE 2011	ACCF/AHA 2011
Adults	–	< 65	< 65	< 60	< 60	–	< 55	< 65
Old (elderly)	–	65–79	65+	60+	60–79	–	65–79	65–74 75–84
Very old (very elderly)	≥ 80	≥ 80	–	≥ 80	≥ 80	–	≥ 80	≥ 85

ESH/ESC guidelines for the management of hypertension; ESH/ESC 2009 reappraisal of European guidelines on hypertension management; JNC7: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; CHEP: Canadian Hypertension Education program recommendations; DHL: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie; SHG: Schweizerische Hypertonie-Gesellschaft; NICE: Clinical management of primary hypertension in adults; ACCF/AHA: Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly

hinsichtlich der diastolischen Blutdruckwerte zeigt sich offensichtlich eine U-förmige Korrelation zwischen Blutdruckwerten und dem kardiovaskulären Risiko, da bei einer zu intensiven Blutdrucksenkung mit diastolischen Werten < 70 mmHg ischämische Komplikationen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankung auftreten können [12]. Für die medikamentöse antihypertensive Therapie bei geriatrischen Patienten sollte deshalb eine möglichst niedrige Startdosis mit langsamer Dosistitration und regelmäßigen Kontrollen Umsetzung finden. Blutdruckmessungen auch im Stehen sind zur Diagnostik einer orthostatischen Dysregulation mit erhöhtem Sturzrisiko angezeigt. Einfache Therapieschemata erleichtern darüber hinaus die Umsetzung der antihypertensiven Therapieform im Alltag.

■ Therapie der Dyslipidämie

Die Dyslipidämie stellt auch im höheren Lebensalter einen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Hinsichtlich der Therapie der Hypercholesterinämie liegen für geriatrische Patienten bis zu einem Alter > 80 Jahre Studienergebnisse über den Vorteil einer Statintherapie in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse vor [2]. Eine Metaanalyse unter Einschluss von 9 Statininterventionsstudien mit 19.569 Patienten im Alter von 65–82 Jahren konnte für die Statintherapie eine Reduktion der Gesamtmortalität um 22 %, der KHK-Mortalität um 30 %, der Myokardinfarktrate um 26 %, der Revaskularisationsrate um 30 % und des Schlaganfallrisikos um 25 % aufzeigen [8].

Aktuelle Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die Effektivität der cholesterinsenkenden Therapie bei älteren Patienten möglicherweise geringer ist als für jüngere Altersgruppen.

Eine Analyse der Prospective Studies Collaboration unter Einschluss von rund 900.000 Erwachsenen im Lebensalter von 40–89 Jahren konnte darstellen, dass eine Cholesterinsenkung um 1 mmol/l das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko in der Altersgruppe der 40–49-Jährigen um 50 % verringert, in der Altersgruppe der 70–89-Jährigen jedoch nur mehr um rund 17 % [13].

Die individuelle Situation des Patienten muss sowohl hinsichtlich der Indikationsstellung zur lipidsenkenden Therapie als auch in der Festlegung der Therapieziele Berücksichtigung finden [9]. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil sollten die Myopathie und das potenziell erhöhte Risiko für Arzneimittelinteraktionen unter Therapie mit Statinen beachtet werden. Rezente retrospektive

Studienanalysen weisen auf ein unter intensiver Statintherapie leicht erhöhtes Risiko zur Manifestation eines Typ-2-Diabetes in Risikogruppen hin. Diese Risiken sind für die klinische Praxis jedoch vor dem Hintergrund der signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität unter Statintherapie zu diskutieren.

■ Therapie des Diabetes mellitus

In den aktuellen Leitlinien der ADA und EASD sowie der ÖDG wird hinsichtlich der glykämischen Kontrolle eine Berücksichtigung der individuellen Situation des älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Zielwertfestlegung empfohlen [14, 15]. Eine strikte Diabetes-Einstellung mit normnahen Blutzuckerwerten ($HbA_{1c} < 6,5$ bzw. < 7,0 %) wird bei jüngeren Patienten mit langer Lebenserwartung, kurzer Diabetes-Dauer, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen und ohne Hypoglykämieeigung angestrebt [14, 15]. Bei Patienten mit einer längeren Diabetes-Dauer von 12–15 Jahren, kürzerer Lebenserwartung, Neigung zu schweren Hypoglykämien und kardiovaskulären Vorerkrankungen gilt ein HbA_{1c} -Zielwert von < 7,5 %, bei Vorliegen von geriatrischen Syndromen < 8 % als Ausdruck einer adäquaten glykämischen Kontrolle.

Lebensstilmaßnahmen stellen auch bei älteren Patienten eine grundlegende Intervention in der Diabetes-Therapie dar, strikte Diätformen sind jedoch im Hinblick auf das erhöhte Malnutritationsrisiko kontraindiziert. Zur medikamentösen Behandlung wird altersunabhängig in den Leitlinien Metformin als Basistherapie angeführt. Für ältere Patienten ist dabei die Kontraindikation einer eingeschränkten Nierenfunktion zu beachten. In der Geriatrie darüber hinaus häufig unerwünscht sind gewichtsreduzierende Effekte, wie sie unter Metformin

oder GLP-1-Analoga beobachtet werden können. Der Einsatz von Pioglitazon ist bei älteren Patienten aufgrund der Kontraindikation bei Herzinsuffizienz begrenzt, für Dapagliflozin als erstem Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren fehlt derzeit noch die Studienevidenz für Patienten im Lebensalter > 75 Jahre. Darüber hinaus ist die Wirkeffizienz der SGLT-2-Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion vermindert. Bei Einsatz von Sulfonylharnstoffderivaten und im Rahmen der Insulintherapie ist das erhöhte Hypoglykämierisiko zu berücksichtigen. Ein niedriges Hypoglykämierisiko und Gewichtsneutralität sind neben dem Vorliegen einer Studienevidenz für ältere Patienten die Vorteile der Substanzklasse der DPP-4-Hemmer.

Insgesamt gewinnen kardiovaskuläre Präventionsmaßnahmen auch für ältere Patienten an Bedeutung, da invasive diagnostische und therapeutische Interventionen zunehmend auch bei geriatrischen Patienten eingesetzt werden. Das medikamentöse Behandlungskonzept muss dabei jedoch neben der Bezugnahme auf die Studienevidenz und die Leitlinienempfehlungen der Fachgesellschaften die individuelle Situation des Patienten, einschließlich Komorbiditäten und geriatrischer Syndrome, mitberücksichtigen und im Rahmen regelmäßiger Kontrollen die Indikationsstellung zur Medikation überprüfen.

■ Relevanz für die Praxis

Die kardiovaskuläre Risikoprävention gewinnt bei älteren Patienten an Bedeutung, da invasive diagnostische und therapeutische Interventionen zunehmend auch im höheren Lebensalter durchgeführt werden. Medikamentöse Maßnahmen sollten älteren Patienten nicht vorenthalten werden. Das Therapiekonzept muss dabei neben den Leitlinienempfehlungen von Fachgesellschaften vor allem die individuelle Situation des älteren Patienten berücksichtigen.

■ Interessenkonflikt

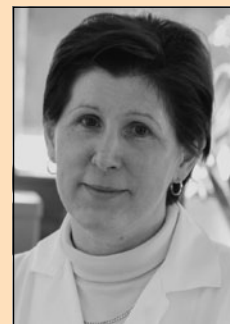
Vorträge im Rahmen von Fortbildungen mit Unterstützung durch Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi und Takeda.

Literatur:

1. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41.
2. Forman D, Wenger NK. What do the recent American Heart Association/American College of Cardiology Foundation clinical practice guidelines tell us about the evolving management of coronary heart disease in older adults? *J Geriatric Cardiology* 2013; 10: 123–8.
3. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 2013; 42: 62–9.
4. Joosten E, Demuyne M, Detroyer E, et al. Prevalence of frailty and its ability to predict hospital delirium, falls and 6-month mortality in hospitalized older patients. *BMC Geriatr* 2014; 14: 1.
5. Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, et al.; AgeCoDe-Study Group. [Potentially inappropriate medication in elderly primary care patients: A retrospective, longitudinal analysis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 941–9.
6. Leikola SN, Virolainen J, Tuomainen L, et al. Comprehensive medication reviews for elderly patients: findings and recommendations to physicians. *J Am Pharm Assoc* 2003; 52: 630–3.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
8. Afalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 37–45.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
10. Schäfer HH, De Villiers JN, Sudano I, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly – a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13574.
11. Stern RH. The new hypertension guidelines. *J Hypertens* 2013; 15: 748–51.
12. Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1827–34.
13. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 37: 1829–39.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S14–S18.
15. Huber J, Smeikal M, Lechleitner M, et al. Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 14 (Suppl 2): 74–8.

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.



Betreuung blinder und sehbehinderter Menschen mit Diabetes mellitus

B. von Livonius

Kurzfassung: Die diabetische Retinopathie ist die dritthäufigste Ursache für eine hochgradige Sehbehinderung bzw. Erblindung in den Industrienationen. Eine optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung steht, genauso wie die Therapie der diabetischen Retinopathie im Vordergrund, aber es ist genauso wichtig, den von einer Sehbehinderung bzw. Erblindung betroffenen Diabetikern mit optischen und speziell geeigneten Hilfsmitteln zu versorgen. Besonderes Augenmerk sollte auch auf die Bereiche der beruflichen und sozialen Rehabilitation sowie auf eine psychologische Unterstützung gelegt werden. Gewisse Verhaltensregeln im Umgang mit sehbehinderten und blinden Patienten sollten vom be-

handelnden Arzt beachtet werden, da sie Vertrauen schaffen und dem Patienten Sicherheit geben.

Schlüsselwörter: Diabetische Retinopathie, Sehbehinderung, Erblindung, vergrößernde Sehhilfen, soziale Rehabilitation, optische Rehabilitation

Abstract: Care of Blind People or People with Low Vision with Diabetes Mellitus. Diabetic retinopathy ranks third among the common causes for low vision or blindness in industrial nations. Optimized management of hyperglycemia as well as hypertension is just as essential as adequate treatment of diabetic retinopathy. If there is no further therapeutic option left for the treat-

ment of diabetic retinopathy in the patient with low vision or blindness, then optical, occupational, and social rehabilitation efforts are an essential part in the care of diabetic patients. A very important issue is also continued supervision of the handicapped patient by an ophthalmologist. Special behavioral aspects in the care of the vision-impaired patient should also be considered by the treating physician since adherence to them generates assurance and provides safety to the patient. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (3): 90–5**

Key words: diabetic retinopathy, low vision, blindness, visual aids, social rehabilitation, optical rehabilitation

■ Einleitung

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes mellitus. Sie stellt nach der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) und dem grünen Star (Glaukom) die dritthäufigste Ursache für eine hochgradige Sehbehinderung bzw. Erblindung in den Industrienationen dar [1]. Bei den 40–80-Jährigen ist sie sogar die häufigste Erblindungsursache [2]. Dabei kann sowohl die nichtproliferative als auch die proliferative Form der diabetischen Retinopathie für den Verlust der Sehschärfe verantwortlich sein. Die Prävalenz und Inzidenz der diabetischen Retinopathie steigen mit der Dauer des Diabetes und mit einer schlechten metabolischen und Blutdruckeinstellung an. Die optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung sowie die Therapie der diabetischen Retinopathie stehen zwar im Vordergrund, aber es ist genauso wichtig, dem von einer Sehbehinderung bzw. Erblindung betroffenen Diabetiker eine optimale Versorgung mit optischen und speziell geeigneten Hilfsmitteln, wie z. B. Blutzuckermessgeräten mit gut ablesbarer Anzeige, zukommen zu lassen. Auch die Bereiche der beruflichen und sozialen Rehabilitation sowie entsprechende psychologische Unterstützung dürfen nicht vernachlässigt werden.

■ Klassifizierung der Sehbehinderung

Von einer wesentlichen Sehbehinderung spricht man ab einer Sehschärfen- (Visus-) Reduktion auf dem besseren Auge von $< 0,32$ bei intaktem Gesichtsfeld oder bei einer beidseitigen konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkung auf 10° , unabhängig von der Sehschärfe.

Eine hochgradige Sehbehinderung liegt ab einer Sehschärfenreduktion (Abb. 1) auf dem besseren Auge von $\leq 0,05$ vor und umfasst somit all jene Patienten, die allein aufgrund der Einschränkung des Sehvermögens einen Grad der Behinderung von 100 aufweisen.

Blindheit im Sinne des Gesetzes besteht ab einer Sehschärfenreduktion auf dem besseren Auge von $\leq 0,02$ bei intaktem Ge-

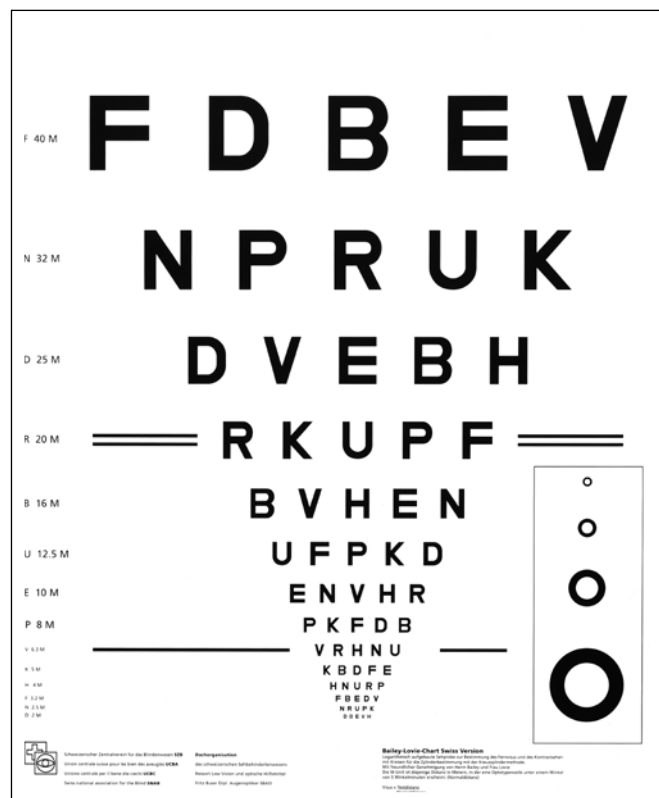


Abbildung 1: Visustafel Bailey-Lovie-Chart. In 2 Metern Abstand entspricht die unterste Reihe der Sehschärfe 1,0 und die 9. Buchstabenreihe von oben der Sehschärfe 0,3 (wesentliche Sehbehinderung), die oberste Buchstabenreihe der Sehschärfe 0,05 (hochgradige Sehbehinderung). In 0,5 Meter Abstand entspricht die oberste Buchstabenreihe der Sehschärfe 0,015 (Blindheit im Sinne des Gesetzes). (Abdruck mit Genehmigung v. A. Schweizer GmbH, Forchheim, Deutschland)

Eingelangt am 25. Februar 2014; angenommen am 10. Juni 2014

Aus der Augenklinik, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt

Korrespondenzadresse: Dr. med. Bettina von Livonius, Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, D-80336 München, Mathildenstraße 8; E-Mail: Bettina.livonius@med.uni-muenchen.de

sichtsfeld oder bei einer beidseitigen konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkung (Abb. 2) auf 5°, unabhängig von der Sehschärfe. Zusätzlich gibt es noch Sehschärfenminderungen, die in Zusammenschau mit bestehenden Gesichtsfeldeinschränkungen zu einer Blindheit im Sinne des Gesetzes führen [3].

■ Epidemiologie Blinder und Sehbehinderter in Deutschland und in Österreich

Überträgt man die Daten der WHO auf Deutschland, so leben in Deutschland ca. 164.000 Menschen, die im Sinne des Gesetzes blind sind. Die Zahl der Sehbehinderten basiert auf Schätzungen, da es keine statistischen Erfassungen für Sehbehinderte gibt. Die Schätzungen liegen zwischen 500.000 und 1.066.000 Sehbehinderten [2, 4]. In Österreich leben ca. 318.000 blinde und sehbehinderte Menschen gemäß des Behindertenberichtes 2008 (Quelle: www.blindenverband.at). Das entspricht ca. 3,9 % der österreichischen Bevölkerung. Wie viele davon tatsächlich im Sinne des Gesetzes blind sind, ist nicht bekannt. Etwa 10 % der Erblindungen und wesentlichen Sehbehinderungen sind durch Veränderungen an den Augen durch Diabetes mellitus verursacht [5].

■ Prävalenz der diabetischen Retinopathie und Sehbehinderung

Die neueste Studie zur Prävalenz der diabetischen Retinopathie in Deutschland zeigt, dass 14 % der untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus eine diabetische Retinopathie aufweisen; 2,2 % der untersuchten Patienten haben eine schwere Form der nichtproliferativen oder proliferativen diabetischen Retinopathie [6], die zu einer schweren Sehbehinderung bzw. Erblindung führt. Andere Studien weisen höhere Zahlen auf. So lag in einer 2001 publizierten Studie die Prävalenz einer diabetischen Retinopathie bei Patienten < 40 Jahre bei 24 % (5,5 % davon hatten eine schwere Form der nichtproliferativen oder proliferativen diabetischen Retinopathie) und bei den > 40-jährigen Patienten bei 15 % (3,5 % wiesen eine schwere Form der nichtproliferativen oder proliferativen diabetischen Retinopathie auf) [7]. Die mittlere Diabetes-Dauer lag in beiden Studien bei ca. 10 Jahren.

■ Pathologie der diabetischen Retinopathie

Ein über lange Jahre bestehender Diabetes mellitus führt unweigerlich zu einer Mikroangiopathie im gesamten Körper, was sich auch an den Gefäßen des Augenhintergrundes, besonders an den präkapillären Arteriolen, den Kapillaren und den Venolen zeigt. Die Veränderungen des Gefäßendothels führen letztlich zu einer vorzeitigen Gefäßsklerose mit Kapillarverschlüssen und Ischämie, zum anderen zur erhöhten Gefäßpermeabilität und damit zum Austritt von Flüssigkeit in das Netzhautgewebe (= Netzhautödem). Hypertonie und Rauchen verschlechtern den Verlauf einer diabetischen Retinopathie.

Es werden 2 Formen der diabetischen Retinopathie unterschieden: die nichtproliferative und die proliferative diabeti-

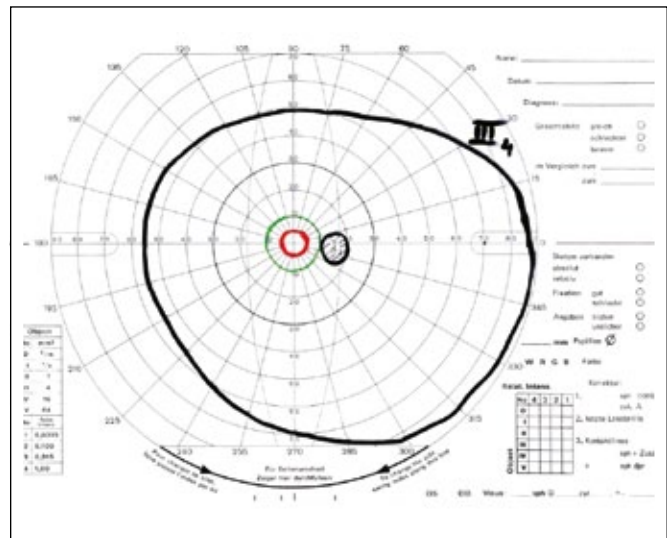


Abbildung 2: Goldmann-Gesichtsfeld eines rechten Auges. Geprüft mit der Gutachtenmarke III4. Schwarz: Normale Gesichtsfeldaußengrenzen. Schwarz schraffiert: physiologischer blinder Fleck. Grün: Konzentrische Gesichtsfeldeinengung auf 10 Grad (wesentliche Sehbehinderung, falls beide Augen betroffen sind). Rot: Konzentrische Gesichtsfeldeinengung auf 5 Grad (Blindheit im Sinne des Gesetzes, falls beide Augen betroffen sind).

sche Retinopathie. Beide verlaufen in unterschiedlichen Stadien.

■ Nichtproliferative diabetische Retinopathie (Abb. 3)

Infolge einer Schädigung der Kapillaren kommt es zu Mikroaneurysmen, Punkt- und Fleckblutungen. Die erhöhte Gefäßpermeabilität führt zum Austritt von Flüssigkeit und damit zu Netzhautödem. Kommt es zu einem Ödem in der Netzhautmitte (Makulaödem), dann führt das zu einer starken Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe, bis hin zum Verlust der Lesefähigkeit.

■ Proliferative diabetische Retinopathie (Abb. 4)

Eine gestörte Durchblutung der Netzhaut führt zur Freisetzung von Gefäßwachstumsfaktoren. Diese führt wiederum zur Ausbildung neuer Gefäße, die unter anderem in die Netzhaut oder in den Glaskörperraum hineinwachsen. Aufgrund ihrer Fragilität können sie zu Blutungen z. B. in den Glaskörperraum führen. Mit den Gefäßneubildungen wächst Bindegewebe ein, das sich verändern und im fortgeschrittenen Stadium zur Netzhautablösung führen kann.

■ Physiologie des Lesevorganges

Zentrale Sehschärfe

Der Fixationspunkt am gesunden Augenhintergrund liegt zentral innerhalb der Fovea (= der Stelle des schärfsten Sehens) lokalisiert. Die Fovea befindet sich zwischen den Gefäßbögen und stellt die Mitte der Makula dar. Eine Sehschärfe von ca. 0,4 (Birkhäuser-Tafel) reicht zum Lesen von Zeitungsdruck (Abstand 25 cm) aus.



Abbildung 3: Nichtproliferative diabetische Retinopathie. Zentrales Netzhautödem (Makulaödem) mit harten Exsudaten (gelbliche Flecken zentral) und Laserherden (gräuliche Flecken), vereinzelte Punkt- und Fleckblutungen.



Abbildung 4: Proliferative diabetische Retinopathie. Zustand nach panretinaler Laserung in der Peripherie aufgrund von Gefäßneubildungen. Entlang der Gefäßbögen bindegewebige Proliferationen, die Zug auf die Netzhaut ausüben und zu einer Netzhautablösung führen können.

Zentrales Gesichtsfeld

Zum Lesen ist aber nicht nur eine punktuell intakte Fovea notwendig, sondern auch ein intaktes zentrales Gesichtsfeld mit mindestens einer Ausdehnung von 4 Grad horizontal und 2 Grad vertikal nach Aulhorn (Abb. 5).

Mit diesem zentralen Gesichtsfeld können ungefähr 10 Buchstaben in der Zeile eines Textes mit normaler Schriftgröße erfasst werden. Beim Erlernen des Lesevorganges findet ein Buchstabieren einzelner Buchstaben statt. Der etablierte Lesevorgang hingegen stellt eine Abfolge von Fixationsmomenten und gezielten Blicksprüngen, sogenannten Sakkaden, dar. Pro Fixation können bei üblicher Schriftgröße 5–10 Buchstaben erfasst werden, was genau dem genannten Gesichtsfeld ent-

spricht. Ist dieses zentrale Gesichtsfeld durch eine Erkrankung beeinträchtigt, dann können bei einem Blicksprung eben nicht mehr genügend Buchstaben gleichzeitig erkannt werden. Der Lesefluss ist somit gestört und es kommt wieder zu einem Lesevorgang, bei dem buchstabiert werden muss.

■ Was bedeuten Sehbehinderung und Erblindung?

Der Verlust der Lesefähigkeit ist bei Patienten mit Sehbehinderung in der Regel die im Vordergrund stehende Beeinträchtigung. In unserer vorwiegend visuell ausgerichteten Welt ist der Erhalt der Selbständigkeit unabdingbar mit der Lesefähigkeit verknüpft. Sowohl im Privatleben als auch in Ausbildung und Beruf sind ständig unterschiedlichste Lesematerialien zu erfassen. Der Verlust der Lesefähigkeit und damit der Selbständigkeit trifft die Patienten besonders hart, wenn es um private Angelegenheiten, wie z. B. Geldangelegenheiten, Rechnungen und private Post geht, bei denen man nicht gerne auf fremde Hilfe angewiesen ist. Sehbehinderung bedeutet aber auch einen Verlust an Flexibilität und Mobilität, so kann z. B. die bis dahin normale Fahrt in die Stadt zu einer unüberwindbaren Herausforderung werden. Steht der Patient noch im Berufsleben, so kann aufgrund der Sehverschlechterung der Verlust des Arbeitsplatzes drohen und damit die eigene Existenz oder die der Familie auf dem Spiel stehen. Letztlich führt eine Sehbehinderung oder Erblindung primär immer zu einem Verlust an Lebensqualität und zu einer ungewollten Abhängigkeit!

■ Ziel der Versorgung Sehbehinderter und Erblindeter

Aus diesen Gründen erfolgt die Anpassung vergrößernder Sehhilfen zuerst mit dem Ziel der Wiederherstellung der Lesefähigkeit. Hiermit eng verbunden ist natürlich auch die Fähigkeit, wieder selbst etwas schreiben zu können. Ein weiteres Ziel ist das Wiedererlangen der Eigenständigkeit im Hin-



Abbildung 5: Normaler Augenhintergrund. Zwischen den Gefäßbögen liegt die Makula und zentral in der Makula die Fovea (Stelle des schärfsten Sehens). Gelbes Oval: zentrales Gesichtsfeld, das notwendig ist, um einen ungestörten Lesefluss zu erreichen.

blick auf die Mobilität. Die für den Patienten individuell angepassten Hilfsmittel müssen schließlich in der Handhabung trainiert werden, um dann zur Wiedererlangung der Selbständigkeit und damit wieder zur Steigerung der Lebensqualität zu führen.

Vor der Anpassung von Sehhilfen

Vor der Anpassung von Sehhilfen steht immer die ophthalmologische Untersuchung, um eine Diagnose stellen zu können. Dann erfolgt zuerst eine medizinische Versorgung, falls diese möglich ist. Ist keine aktive Therapie im absehbaren Zeitraum erfolgversprechend, erfolgt die optische Rehabilitation mit vergrößernden Sehhilfen. Erfolgt eine „aktive“ Therapie, wie z. B. eine Medikamenteninstillation in den Glaskörperraum, die erst langfristig zu einem Erfolg führen kann, dann erfolgt auch bereits während einer Therapie die Anpassung von Sehhilfen. Man nimmt dabei jedoch gewöhnlich von der Anpassung aufwendigerer Lupensysteme Abstand, bis ein nahezu stabiler Sehzustand erreicht ist.

Krankheitsbewältigung

Man darf bei allem medizinischen Handeln nicht vergessen, dass eine neu eingetretene Sehbehinderung oder gar Erblindung erst eines erheblichen Maßes an Krankheitsbewältigung bedarf. Die Nachricht über eine langfristige Sehbehinderung, die auch in eine Erblindung übergehen kann, ist für den Patienten meist nicht einfach zu verkraften. So kann es sein, dass man den Patienten erst auf dem Weg durch die Stadien der Krankheitsbewältigung begleiten muss, bevor eine Anpassung von Hilfsmitteln erfolgen kann. Vorher ist es dem Patienten oft gar nicht möglich, ein Hilfsmittel zu akzeptieren. Zur Krankheitsbewältigung kann es sinnvoll sein, den Patienten an dafür professionell ausgebildete Therapeuten zu verweisen. Dies können Psychiater, Psychotherapeuten oder speziell ausgebildete „Personal Coaches“ sein. Auf jeden Fall ist es als Arzt wichtig herauszufinden, wie sehr der Patient unter seiner Krankheit und der damit verbundenen Sehverschlechterung leidet.

Im Rahmen der Krankheitsbewältigung wird der Patient folgende Stadien, je nach Persönlichkeit mehr oder weniger ausgeprägt, durchlaufen:

1. Verleugnen, Zorn, Verhandeln
2. Zusammenbrechen, Depression
3. Erkennen
4. Trauern
5. Verarbeiten, Akzeptieren
6. Neu aufbauen
7. Wieder glücklich werden

Visuelle Rehabilitation

Am Anfang einer jeden Anpassung von Sehhilfen steht immer ein umfassendes Gespräch, das den Patienten in seiner körperlichen, geistigen und sozialen Situation erfasst. Dies ermöglicht später ein individuelles Eingehen auf die Wünsche und Probleme des Patienten. Dabei werden folgende Problembereiche angesprochen, die von einer Sehbehinderung betroffen sein können: Lesen, Schreiben, Computerarbeit, Fernsehen, Ferne (gemeint auf der Straße oder in der Natur), Haushalt, Selbstversorgung, Arbeitsplatz, Schule, Hobbys, Freizeitgestaltung, Kontrastsehen und Blendempfindlichkeit.

Sehhilfen für die Ferne

Bei der Anpassung der Sehhilfen für die Ferne ist die optimale Korrektur der Brille essentiell. Das wird leider oft bei Sehbehinderten vernachlässigt, deren Sehschärfe im „Metervisus-Bereich“ liegt (d. h. der Patient kann beim Augenarzt selbst die größten Zahlen oder Buchstaben des Projektors nicht mehr erkennen und muss im 1–2-Meter-Bereich eine Lesetafel vorgehalten bekommen). Bei Diabetikern muss beachtet werden, dass es aufgrund von Blutzuckerschwankungen auch zu Sehschwankungen kommen kann, die letztendlich zu verschiedenen Refraktionsergebnissen führen können. Reicht die Brille für das Sehen in der Ferne alleine nicht mehr aus, erfolgt die Verordnung von Monokularen, das sind kleine Fernrohre, mit denen man sich z.B. Straßenschilder oder die Ampel vergrößert anschauen kann.

Sehhilfen für die Nähe

Bei der Anpassung von Sehhilfen für die Nähe steht die bestangepasste Lesebrille im Vordergrund. Dabei kann eine Addition von +3,0 dpt im Rahmen eines verstärkten Nahzusatzes deutlich erhöht werden. Je nach Augenerkrankung, Vergrößerungsbedarf und Anwendungsbereich können ansonsten für die Nähe Fernrohr-Lupenbrillen, Hyperokulare oder Lupen in allen Variationen angepasst werden. In den vergangenen Jahren sind immer mehr elektronische Lupen, die aufgrund ihres guten Kontrastes und ihrer stufenlosen Vergrößerungsmöglichkeiten große Vorteile haben, auf den Markt gekommen. Bei hochgradigen Sehbehinderungen mit sehr hohem Vergrößerungsbedarf sind Bildschirmlesegeräte die Hilfsmittel der Wahl. Es gibt sie inzwischen auch mit Sprachausgabe oder mit Tafelkamera für Schüler und Berufstätige. Tablet-PCs und Smartphones, aber auch vergrößernde Software für Computer ergänzen die Vielfalt der Hilfsmittel. Für blinde Patienten kommen Vorlesesysteme, Computersysteme mit Braillezeile und Sprachausgabe sowie mit der Sprache navigierbare Smartphones in Betracht. Bei Diabetikern muss besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, dass eventuell die Sensibilität der Finger nicht mehr ausreichend vorhanden ist. Dies kann dazu führen, dass manche Lupen nicht bedient werden können oder die Brailleschrift nicht mehr erlernt werden kann.

Sehverbesserung durch Kantenfilterbrillen

Bei verschiedenen Erkrankungen, so auch bei manchen Formen der diabetischen Retinopathie, ist das Kontrastsehen herabgesetzt und die „Blendempfindlichkeit“ erhöht. Kantenfilterbrillen oder blaudämpfende Filterbrillen können kurzwellige Lichtanteile, die zur Streuung beitragen, ausblenden und dadurch die Beschwerden lindern. So kann durch diese Filterbrillen eine Sehverbesserung erzielt werden.

■ Soziale Rehabilitation

Schulische und berufliche Beratung

Neben der visuellen Rehabilitation ist die Beratung im sozialen Bereich sehr wichtig. Sie gestaltet sich je nach Alter und Schweregrad der Sehbehinderung unterschiedlich. Bei Kindern und Jugendlichen ist die schulische Laufbahn sehr wichtig. So muss die Entscheidung getroffen werden, ob die Aufnahme eines Schülers in einer Regelschule sinnvoll ist oder ob eine Sehbehindertenschule für das betroffene Kind eine bes-

sere Alternative darstellt. Geht es nach der Schule um die Berufsausbildung, so sind die Berufsbildungswerke eine mögliche Anlaufstation. Ist der Patient bereits im Berufsleben und erleidet dann eine wesentliche Sehbehinderung oder gar Erblindung, stellt sich die Frage, ob eine berufliche Rehabilitation mit dem Ziel der Wiedereingliederung an den vorhandenen Arbeitsplatz stattfinden kann oder ob eine Umschulung erforderlich ist. Die Entscheidung kann in Deutschland mithilfe eines Reha-Assessment in Berufsförderungswerken getroffen werden. Auf jeden Fall gilt der Grundsatz „Reha vor Rente“. Dies sollte gezielt mit den betroffenen Patienten besprochen werden, da oft in erster Verzweiflung auch von relativ jungen Erwachsenen eine Rente beantragt wird, die gar nicht notwendig wäre, aber im weiteren Verlauf oft nur schwer wieder zurückgezogen werden kann.

Soziale Beratung

Die soziale Beratung umfasst auch die Ausstellung von Attesten z. B. für den Antrag eines Schwerbehindertenausweises oder die Beantragung von Blindengeld, den Hinweis auf eine sehbehinderten- oder blindengerechte Wohnung oder beispielsweise das Ausstellen von Attesten für medizinische Fußpflege, die vor allem für Diabetiker sehr wichtig ist. Angesprochen werden können auch sehbehinderten- oder blindengerechte Urlaube und Reisen oder sportliche Aktivitäten. Wichtig ist auch der Hinweis auf wohnortnahe Selbsthilfegruppen und zuständige Blinden- und Sehbehindertenverbände und die Angebote der Blindenhörbücherei, die auch für sehbehinderte Patienten zur Verfügung steht.

Lebenspraktische Fähigkeiten und Mobilitätstraining

Blinden- und Sehbehindertenverbände bilden spezialisierte Reha-Fachkräfte für lebenspraktische Fähigkeiten aus. Diese Reha-Fachkräfte kommen zu den Patienten nach Hause und trainieren schwerpunktmäßig alltägliche Handgriffe, die durch die Sehbehinderung oder Erblindung zu regelrechten Herausforderungen geworden sind, z. B. das Abwiegen von Zutaten für das Kochen, das Zubereiten von Speisen und die Körperpflege. Sie trainieren auch den Umgang mit Blutzuckermessgeräten, wobei gerade für Diabetiker mit Sehbehinderung ein sprechendes Blutzuckermessgerät von großem Vorteil sein kann. Liegt Blindheit im Sinne des Gesetzes vor, kann ein Mobilitäts- und Orientierungstraining mit weißem Langstock rezeptiert werden.

Psychologische Beratung

Eine psychologische Beratung kann, wie bereits erwähnt, im Rahmen der Krankheitsbewältigung durchgeführt werden. Aber auch schon, dass man sich als Arzt für den Patienten Zeit nimmt, Verständnis für die Situation entgegenbringt und ein ausführliches Gespräch zulässt, kann dem Patienten eine große psychologische Hilfe sein. Dies wird von ärztlicher Seite oft unterschätzt. Dass das allerdings den Rahmen der normalen Sprechstunde sprengt, liegt auf der Hand, deswegen gibt es darauf spezialisierte Sehbehindertenambulanzen, bei denen diese Zeit zur Verfügung steht.

Wer führt die Beratung durch?

Eine umfassende Beratung von Sehbehinderten und Blinden hinsichtlich der Anpassung von vergrößernden Sehhilfen und

der gesamten weiterführenden Beratung sowie eine augenärztliche Untersuchung finden in Sehbehindertenambulanzen statt, die einer Augenklinik angegliedert sind. Eine Beratung bezüglich vergrößernder Sehhilfen und eine soziale Beratung finden in Sehbehinderten-Beratungsstellen und bei Blinden- und Sehbehindertenverbänden statt. Eine Anpassung von vergrößernden Sehhilfen wird auch von spezialisierten Optikern angeboten. Eine Beratung auf sozialem Gebiet findet unter anderem auch in Selbsthilfegruppen und in den Blinden- und Sehbehindertenverbänden statt.

■ Tipps für den Umgang mit sehbehinderten/blinden Patienten

Für den Umgang mit sehbehinderten und blinden Patienten sind Hinweissammlungen entstanden. Diese wertvollen Tipps sind auch online verfügbar unter www.umsichtiges-verhalten.dbsv.org [8].

Auszüge aus der Hinweissammlung des Gemeinsamen Ausschusses für die Belange Sehbehinderter (FBS; Stand: 17.04.2012):

1. Setzen Sie mehr auf verbale statt auf nonverbale Kommunikation.
2. Kündigen Sie an, wenn Sie den Raum verlassen. Machen Sie sich auch bei jedem weiteren Kontakt bemerkbar und durch Ihren Namen erkennbar.
3. Beschreiben Sie dem Patienten genau, wo sich etwas befindet, wohin er gehen soll und wie man dorthin gelangt, egal ob er alleine geht oder Sie ihn begleiten.
4. Sagen Sie dem Patienten genau, wo er sich hinsetzen und er z. B. seine Tasche oder Jacke ablegen kann.
5. Erläutern Sie, was Sie normal Sehenden ansonsten mittels Abbildungen zeigen. Demonstrieren Sie es gegebenenfalls nach Einwilligung des Patienten an seinem Körper. Berühren Sie ihn dabei nicht unnötig, führen Sie seine Hände.
6. Lesen Sie dem Patienten Formulare oder Rezepte vor, schreiben Sie gegebenenfalls für ihn.

■ Relevanz für die Praxis

Bei der Versorgung eines Patienten mit Diabetes mellitus steht immer eine optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung im Vordergrund. Tritt jedoch eine Mikroangiopathie der Netzhautgefäße auf, wird die Therapie der diabetischen Retinopathie wichtig. Da es trotz optimaler medizinischer Versorgung zu einer wesentlichen Sehbehinderung oder einer Erblindung kommen kann, ist die optische, berufliche und soziale Rehabilitation ein wichtiger Bestandteil bei der Betreuung der betroffenen Patienten.

Die für den Patienten individuell angepassten Hilfsmittel und Rehabilitationsmaßnahmen sollen ihm helfen, wieder seine Selbständigkeit zu erlangen und die Lebensqualität zu steigern.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Amelung VE, Bucholtz N, Brümmer A, et al. Sehen im Alter. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, 2012; 18–20.
2. Diepes H, Krause K, Rohrschneider K. Sehbehinderung. DOZ, Heidelberg, 2007.
3. World Health Organization. The prevention of blindness. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series No. 518. WHO, Geneva, 1973. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_518.pdf [gesehen 11.06.2014].
4. Bertram B. Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland: Ursachen und Häufigkeit. Augenarzt 2005; 39: 267–8.
5. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, et al. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. Br J Ophthalmol 2011; 95: 1061–7.
6. Blum M, Kloos C, Müller N, et al. Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002–2004. Ophthalmologie 2007; 104: 499–500.
7. Hesse L, Grüsser M, Hoffstadt K, et al. Population-based study of diabetic retinopathy in Wolfsburg. Ophthalmologie 2001; 98: 1065–8.
8. Brunsmann F, Holzapfel S. Tipps für die Augenarztpraxis: Richtiges Verhalten im Umgang mit Sehbehinderten und Blinden. Augenarzt 2012; 46: 240–1.

Dr. Bettina v. Livonius

Geboren 1975 in München, 1994–2000 Studium der Humanmedizin und Promotion an der LMU in München. Seit 2001 in der Augenklinik der LMU München als Ärztin tätig. 2006 Erwerb des Facharztes für Ophthalmologie. Seit 2008 Leitung der Sektion Vergrößernde Sehhilfen innerhalb der Augenklinik der LMU.



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 zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - 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 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

Pituitary Corticotroph Microadenomas Versus Macroadenomas Causing Cushing's Disease

K. Aydin¹, S. Dagdelen¹, B. Ozgen², H. Oruckaptan³, F. Soylemezoglu⁴, T. Erbas¹

Abstract: *Purpose:* Pituitary corticotroph macroadenomas are accused for a minority of cases of Cushing's disease but their actual prevalence is believed to be underestimated. Further, clinical and biochemical manifestations of corticotroph macroadenomas and microadenomas differ widely and only small numbers of patients have been included for analysis in previous studies. We aimed to analyze and compare the clinical characteristics and biochemical features of patients with corticotroph macroadenomas and microadenomas causing Cushing's disease.

Methods: We included 107 patients with Cushing's disease (67 microadenomas and 40 macroadenomas) in this analysis. Clinical characteristics, biochemical analysis of hypercortisolism, pituitary imaging findings, treatment modalities, remission as well as recurrence rates were recorded.

Results: Mean age of patients at diagnosis was 46.5 ± 11.4 years for macroadenomas and 37.3 ± 12.1 years for microadenomas ($p < 0.001$). Gender distribution was equal in macroadenoma patients whereas female predominance was apparent in microadenoma patients ($p = 0.001$). Compared to macroadenoma patients, clinical evidence of hypercortisolism was more pronounced with microadenomas. Although the presentation of clinical manifestations was different, biochemical analysis of hypercortisolism including basal cortisol, ACTH, 24-hour urinary cortisol levels, and responsivity to low-dose dexamethasone suppression were similar between the groups. Suppressability of serum cortisol after high-dose dexamethasone was lower in macroadenomas but did not reach significance ($p = 0.074$). Remission rates after initial pituitary surgery (67.5 % vs 82.8 %) and recurrence rates in patients followed beyond 6 months were similar between groups.

Cavernous sinus invasion was found to be a negative predictor of remission.

Conclusion: Patients with corticotroph macroadenomas and microadenomas share similar biochemical evidence of hypercortisolism, remission and recurrence rates but presenting clinical manifestations are different. Cavernous sinus invasion is a negative predictor of remission.

Key words: Cushing's disease, corticotroph macroadenoma, corticotroph microadenoma, cavernous sinus invasion

Kurzfassung: Kortikotrope Hypophysen-Makroadenome vs. Mikroadenome als Ursache des Morbus Cushing. *Ziel:* Kortikotrope Hypophysen-Makroadenome werden für eine geringe Zahl von Fällen des Cushing-Syndroms verantwortlich gemacht. Man geht jedoch davon aus, dass ihre genaue Prävalenz unterschätzt wird. Des Weiteren fallen die klinischen und biochemischen Manifestationen kortikotroper Makro- und Mikroadenome sehr unterschiedlich aus und in bisherigen Studien wurde nur eine geringe Anzahl von Patienten eingeschlossen. In dieser Arbeit analysieren und vergleichen wir die klinischen Charakteristika und biochemischen Eigenschaften von Patienten mit kortikotropen Makro- und Mikroadenomen, die Morbus Cushing verursachen.

Methoden: Wir schlossen 107 Patienten mit M. Cushing ein (67 Mikroadenome, 40 Makroadenome). Klinische Charakteristika, biochemische Analysen des Hyperkortisolismus, Ergebnisse des Hypophysen-Imagings, Behandlungsmodalitäten sowie Raten für Remission und Wiederauftreten wurden erfasst.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $46,5 \pm 11,4$ Jahren für Makroadenome

und $37,3 \pm 12,1$ Jahre für Mikroadenome ($p < 0,001$). Die Geschlechterverteilung war bei den Makroadenompatienten gleich, während bei den Mikroadenompatienten ein Vorherrschen der Frauen offensichtlich war ($p = 0,001$). Verglichen mit den Makroadenomen war die klinische Evidenz des Hyperkortisolismus bei den Mikroadenomen stärker ausgeprägt. Obwohl die klinischen Manifestationen differierten, waren die biochemische Analyse des Hyperkortisolismus (inklusive Basalkortisol, ACTH, 24-Stunden-Harnkortisol-Level) und Ansprechen auf eine niedrig dosierte Dexamethason-Suppression zwischen den Gruppen ähnlich. Die Unterdrückbarkeit des Serumkortisols nach Gabe von hochdosiertem Dexamethason war für Makroadenome niedriger, erreichte aber keine Signifikanz ($p = 0,074$). Die Remissionsraten nach dem ersten hypophysenchirurgischen Eingriff (67,5 vs. 82,8 %) sowie die Rezidivraten bei Patienten, die länger als 6 Monate nachverfolgt wurden, waren bei beiden Gruppen vergleichbar. Ein Einwachsen in den Sinus cavernosus war ein negativer Prädiktor für Remission.

Schlussfolgerung: Patienten mit kortikotropen Makro- und Mikroadenomen haben ähnliche laborchemische Veränderungen sowie Remissions- und Rezidivraten. Unterschiede gibt es jedoch bei der klinischen Präsentation. Ein Einwachsen des Tumors in den Sinus cavernosus ist ein negativer Prädiktor für Remission. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (3): 96–101.**

Schlüsselwörter: Morbus Cushing, kortikotropes Makroadenom, kortikotropes Mikroadenom, Sinus-cavernosus-Invasion

■ Introduction

Cushing's disease is characterised by endogenous glucocorticoid excess resulting from ACTH-secreting pituitary corticotroph adenoma, < 10 mm in diameter in most of the cases [1]. Pituitary corticotroph macroadenomas were initially accused for a minority of the cases but their rates have been reported to range between 4–10 % and 50 % [2–5].

Different clinical and biochemical characteristics of corticotroph macroadenomas and corticotroph microadenomas have

been reported so far. However, consistence in clinical and biochemical evidence of hypercortisolism, even in the prevalence of macroadenomas, could not be provided. Several reports defined corticotroph macroadenomas to be associated with an indolent disease [6] while others noted that evidence of hypercortisolism was more prominent in macroadenomas [5].

Due to the rarity of the reports in this field, we aimed to analyze and compare the clinical characteristics, biochemical levels of hypercortisolism, remission rates, and recurrence rates of patients with corticotroph macroadenomas and microadenomas in a tertiary referral hospital.

■ Subjects and Methods

Patients

The dataset contains 107 patients with pituitary ACTH-secreting adenomas diagnosed between January 2000 and December 2011. Medical records of the patients were reviewed retrospectively for signs and symptoms, anthropo-

Received on August 23, 2013; accepted after revision on January 12, 2014; Pre-Publishing Online on February 25, 2014

From the ¹Department of Endocrinology and Metabolism, ²Department of Radiology, ³Department of Neurosurgery, ⁴Department of Pathology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

Correspondence to: Tomris Erbas, MD, Department of Endocrinology and Metabolism, Hacettepe University School of Medicine, 06100 Sıhhiye, Ankara, Turkey; e-mail: erbast@hacettepe.edu.tr

metric measurements, biochemical analysis, imaging findings of pituitary, treatment modalities, and remission rates. Patients were classified into 2 groups according to the maximum diameter of the tumour described with magnetic resonance imaging (MRI). Tumours with a maximum diameter ≤ 10 mm were defined as microadenoma and > 10 mm as macroadenoma. Invisible adenomas were included in the microadenoma group.

Endocrine Evaluation

The diagnosis of Cushing's disease (CD) was based on clinical signs and symptoms, biochemical hypercortisolism, inferior petrosal sinus sampling (IPSS) results, and histopathologic examination. Moreover, in the evaluation of hypercortisolism, currently accepted criteria were utilized [1]. An overnight low-dose dexamethasone suppression test (LDDST, 2 mg) and 24-hr urinary free cortisol (UFC) excretion were performed to detect hypercortisolism. Early-morning serum cortisol and ACTH were also determined. An overnight 8-mg dexamethasone suppression test (HDDST) was performed in 64 patients and suppression of serum cortisol $> 50\%$ of the baseline value was accepted as "responsive". Furthermore, in determining the pituitary origin of the disease, normal/high ACTH concentrations, responsive 8-mg DST, central gradient in IPSS along with pituitary MRI findings were used as the decision basis.

Treatment Modalities

Of the 107 patients, one patient refused surgery, one patient preferred another centre for surgery, and one patient died before the scheduled time of the surgery. Of the remaining 104 patients, 2 had transcranial surgery and 102 had transphenoidal surgery, initially. For all cases, the surgeons' reports about the resectability of the tumour and about the success of the resection during the operation were recorded. Three patients had immediate re-surgeries after failure of initial surgery and 2 of them were regarded as cured later on. In addition, other than the need for immediate second surgery, 20 patients required additional surgeries for persistent or relapsed disease. On the other hand, 8 patients received radiotherapy, either stereotactic Cyberknife surgery ($n = 6$) or conventional radiotherapy ($n = 2$), while none of the patients were treated medically.

Remission and Relapse

Postoperative remission or cure of CD was defined as improvement in clinical signs and symptoms of hypercortisolism, requirement of exogenous glucocorticoids for the signs and symptoms of adrenal insufficiency, and biochemical recovery from hypercortisolism. In general, morning serum cortisol levels < 5.0 $\mu\text{g/dl}$ within 2 weeks after surgery were accepted as biochemical recovery from hypercortisolism. Patients who had morning cortisol levels > 5.0 $\mu\text{g/dl}$ were tested up to 6 weeks after surgery to detect the delayed decline in cortisol levels due to possible transient adrenal autonomy. Requirement of exogenous glucocorticoids, suppression of

serum cortisol < 2.0 $\mu\text{g/dl}$ after low-dose DST, and normal 24-hr UFC in this period were also defined as remission. Relapse, on the other hand, was defined as the recurrence of clinical and biochemical hypercortisolism and it was determined in patients with a follow-up period of > 6 months. Overall, 47 patients were eligible for evaluation of relapse state.

Statistical Analysis

Analysis of data was conducted using SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, US). The distribution of numerical variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables were compared between groups by Student's T Test and Mann-Whitney U Test while the Chi-square test (Pearson Chi-square, Continuity Correction, Fisher's Exact Test) was used for comparing categorical variables. Stepwise multiple logistic regression was performed to identify factors predictive of remission and recurrence. Data were expressed as mean $\pm$ SD or median (minimum/maximum) when appropriate. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Clinical and Biochemical Patient Characteristics

The study included 35 male (32.7 %) and 72 female (67.3 %) patients with Cushing's disease. Of the 107 patients, 67 (62.6 %) had a microadenoma and 40 (37.4 %) had a macroadenoma. Mean maximum diameter of microadenomas was 5.4 ± 2.3 mm and 22.6 ± 10.1 mm for macroadenomas. Three patients who did not undergo pituitary surgery had microadenomas. Among the 2 patient groups the presence of diabetes, osteoporosis, hypertension, dislipidaemia, and myopathy was found to be similar. There was a significant gender difference between groups with a female predominance in the microadenoma group ($p = 0.001$). In terms of age, patients in the macroadenoma group were on average 10 years older ($p < 0.001$). Table 1 presents the clinical and biochemical features of the patients. Body Mass Index (BMI) was comparable between the groups, whereas central distribution of body fat indicated by the presence of central obesity, buffalo hump, and supraclavicular fat was significantly higher in

Table 1. Comparison of clinical and biochemical features of patients with Cushing's disease caused by corticotroph microadenomas and macroadenomas before pituitary surgery.

	Microadenoma	Macroadenoma	p
Gender (male : female)	14:53	21:19	0.001
Age (years)	37.3 ± 12.1	46.5 ± 11.4	< 0.001
Body Mass Index (kg/m^2)	30.7 ± 6.2	31.5 ± 8.0	0.559
Fasting glucose (mg/dl)	111.1 ± 4.6	113.2 ± 54.9	0.826
K (mEq/l)	4.18 ± 0.60	4.21 ± 0.77	0.813
Total cholesterol (mg/dl)	208.5 ± 37.8	225.9 ± 37.9	0.191
Triglycerides (mg/dl)	169.0 ± 71.9	165.3 ± 70.2	0.886
HDL-C (mg/dl)	53.4 ± 16.8	52.9 ± 15.2	0.993
LDL-C (mg/dl)	119.6 ± 35.0	143.7 ± 31.8	0.050
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	10.1 ± 2.9	8.9 ± 3.1	0.059
Neutrophils (%)	69.2 ± 12.8	63.4 ± 10.9	0.021
Lymphocytes (%)	20.4 ± 8.1	25.2 ± 7.8	0.005

Values are expressed as mean $\pm$ SD.

HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

microadenoma patients ($p < 0.001$ for each of the 3 features). Furthermore, biochemical analysis including electrolytes, lipid profile, and fasting glucose levels did not differ between the groups. Neutrophil counts were significantly higher ($p = 0.021$) and lymphocyte counts significantly lower in microadenoma patients ($p = 0.005$) while the difference in total leucocyte counts was not statistically significant ($p = 0.059$).

Signs and symptoms of the patients with Cushing's disease are given in Table 2. The figures show that patients with macroadenomas often present symptoms of intracranial mass effect such as headache and visual problems ($p < 0.001$). Moreover, moon face, plethora, purple stria, and hirsutism were more prevalent in the microadenoma group and other signs and symptoms

such as easy bruising, muscle weakness, acne, or mood changes were also frequently experienced; however, statistically the latter group of signs and symptoms did not reach significance.

According to imaging findings, macroadenomas were – as expected – more invasive than microadenomas. Pituitary MRI demonstrated cavernous sinus invasion in 11 macroadenoma patients and one microadenoma patient. Suprasellar extension of the tumour was present in 13 macroadenoma patients and 3 microadenoma patients (each $p < 0.001$).

Endocrine Evaluation

Biochemical values of hypercortisolism are shown in Table 3. Basal serum cortisol, ACTH, and cortisol-to-ACTH ratios

were found to be similar. In the sample, nearly all patients had non-suppressible cortisol levels after LDDST. One patient with a macroadenoma and one with a microadenoma were responsive to LDDST, and both of them had elevated urinary cortisol levels and high ACTH levels. Cortisol suppression $> 50\%$ after HDDST was present in 90.2 % of microadenoma and 69.2 % of macroadenoma patients (ns; $p = 0.074$) while UFC levels were not different between the groups ($p = 0.401$). The results in the table show that postoperative nadir serum cortisol levels and cortisol-to-ACTH ratios were not different. However, nadir ACTH levels during the first 14 days following surgery were higher in the macroadenoma group ($p = 0.024$). Pre-operative and postoperative nadir cortisol and ACTH levels are also shown in Figure 1.

Treatment, Histopathological Evaluation, and Remission

Of the 104 patients who underwent pituitary surgery at our centre, 57 patients had remission based on the measurement of morning cortisol levels $< 5 \mu\text{g/dl}$ within 2 weeks after surgery and 23 patients had remission according to the evaluation between 2 and 6 weeks. Accordingly, a total of 80 patients had remission in the postoperative period. Six patients were lost to follow-up after early postoperative evaluation and 18 patients were not in remission after initial surgery. 53 patients (82.8 %) with a microadenoma and 27 patients (67.5 %) with a macroadenoma were in remission after initial surgery (Figure 2). No significant difference was detected in remission rates between the groups ($p = 0.191$).

Among possible surgery types, adenomectomy was clearly preferred (94.2 %).

Table 2. Signs and symptoms of the patients with Cushing's disease caused by corticotroph macroadenomas and microadenomas.

Complaint	All patients (%)	Microadenomas (%)	Macroadenomas (%)	p*
Headache	43.0	32.8	60.0	0.011
Visual problems	23.4	11.9	42.5	0.001
Moon face	61.7	80.6	30.0	< 0.001
Plethora	59.6	80.6	21.6	< 0.001
Weight gain	64.5	82.1	37.5	< 0.001
Central obesity	73.8	91.0	45.0	< 0.001
Buffalo hump	57.0	73.1	30.0	< 0.001
Supraclavicular fat	60.7	79.1	30.0	< 0.001
Purple stria	45.3	60.6	20.0	< 0.001
Hirsutism	46.7	62.7	20.0	< 0.001
Galactorrhoea	15.7	9.4	26.3	0.046
Oligo-/amenorrhoea	53.5	53.8	52.6	1.00
Decreased libido	43.8	42.4	46.2	0.866
Impotence	32.4	21.4	40.0	0.295
Bruising	26.7	33.8	15.0	0.058
Muscle weakness	16.2	21.5	7.5	0.104
Acne	14.0	19.4	5.0	0.074
Hyperpigmentation	17.8	14.9	22.5	0.465
Mood changes	29.5	35.4	20.0	0.145

*Microadenomas vs macroadenomas

Table 3. Comparison of biochemical values of hypercortisolism in patients with Cushing's disease caused by corticotroph microadenomas and macroadenomas.

	Microadenoma	Macroadenoma	p
Basal ACTH (ng/l)	58.7 (11.3–687)	69.1 (10.7–1250)	0.240
Basal serum cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	24.9 ± 13.4	20.2 ± 11.3	0.064
Cortisol-ACTH ratio	0.38 (0.09–2.45)	0.27 (0.03–4.41)	0.453
Urinary cortisol ($\mu\text{g}/24$ hours)	251 (50–2408)	261 (99–470)	0.401
Responsive HDDST (51/13)	46 (90.2 %)	9 (69.2 %)	0.074
Postoperative nadir ACTH	14.2 (3–85.4)	25.6 (1.2–102)	0.024
Postoperative nadir serum cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	3.7 (1–63.1)	6.5 (1.15–41.5)	0.983
Postoperative nadir cortisol-ACTH ratio	0.27 (0.04–2.42)	0.24 (0.02–2.25)	0.769

Values are expressed as mean $\pm$ SD or median (range) when appropriate. HDDST: high-dose dexamethasone suppression test

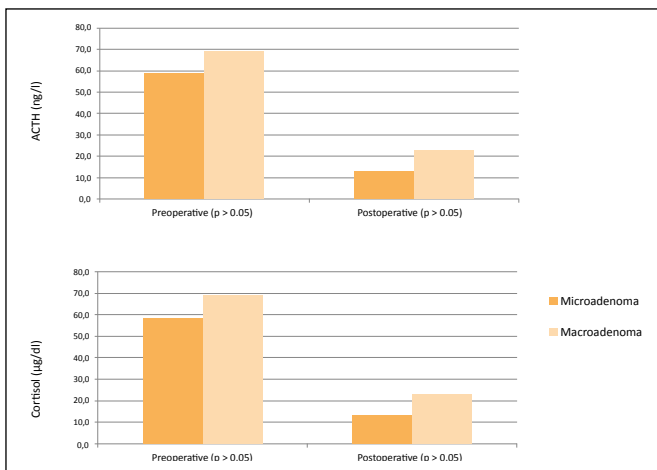


Figure 1. Preoperative and postoperative ACTH and cortisol levels in microadenoma and macroadenoma patients.

* Postoperative ACTH and cortisol levels are nadir levels within a postoperative period of 2 weeks. Median values are presented for variables.

Only 6 microadenoma patients (5 hemihypophysectomy, one total hypophysectomy) were operated by hypophysectomy and half of them had remission after surgery. Surgeons reported that the tumour was easily resected in 67.2 % of microadenoma and in 52.5 % of macroadenoma patients ($p = 0.045$). However, reports of neurosurgeons about the success of the operation were not found to be predictive on the postsurgical outcome in multiple regression analysis.

Histopathological examination of the resected specimen revealed no lesion in 12 microadenoma patients; however, 7 of them had remission after surgery. Five microadenoma patients and 4 macroadenoma patients showed weak GH staining while 4 patients in the microadenoma and macroadenoma groups each had weak prolactin staining. None of the patients with positive GH staining had acromegalic stigmata and none of the patients with positive prolactin staining had prolactin levels > 100 ng/ml.

47 patients were eligible for the evaluation of recurrent disease. In the microadenoma group, 8 patients out of 32 and in the macroadenoma group, 5 patients out of 15 showed disease recurrence after more than 6 months follow-up. Statistically, there was no difference between relapse of CD in the 2 groups ($p = 0.744$).

The stepwise multiple logistic regression model including age, gender, surgeon's report about the tumour resection, cavernous sinus invasion, suprasellar extension, maximum diameter of adenoma, basal serum cortisol, ACTH, and cortisol-to-ACTH ratio revealed that cavernous sinus invasion was the only negative predictor of remission. A logistic regression model including the same parameters was also performed to detect the indicators of recurrent disease but no predictor could be identified.

Discussion

In this series, we defined clinical and biochemical characteristics of corticotroph macroadenomas and microadenomas. We found that clinical features were significantly different while

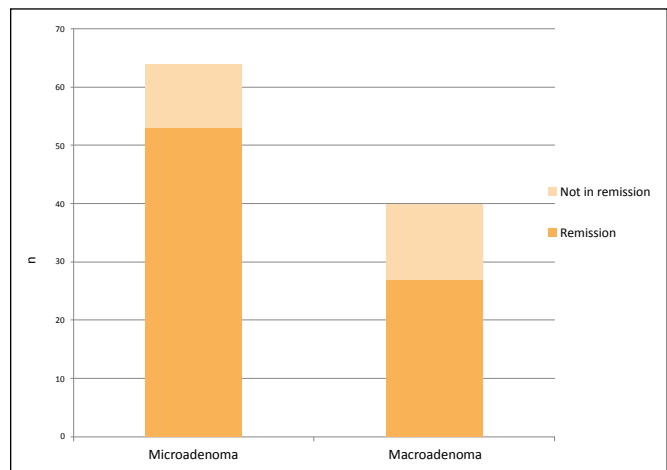


Figure 2. Number of patients in remission after initial surgery.

biochemical evidence of hypercortisolism was similar between macroadenomas and microadenomas.

The frequency of macroadenomas was found to be 37.4 %, which is higher than the prevalence rates in previous reports. Initially, the prevalence of macroadenomas was reported to be approximately 10 %, however, it was stated that due to the selection bias this might be an underestimation [2]. Following articles reported the frequency to range from 6.6–50 % [3, 5, 7, 8]. Being a referral centre, more complicated cases might have been clustered at our centre, including macroadenomas.

There was a female predominance in the microadenoma group whereas gender distribution was equal in the macroadenoma group. Patients with a microadenoma were found to be younger than those with a macroadenoma. Gender distribution (female : male) ranged from 3:1 to 10:1 in Cushing's syndrome, with a mean age of 36 years at diagnosis [9, 10]. In contrast to our series, most of the previous reports about ACTH-positive macroadenomas stated similar age and gender distributions compared to ACTH-positive microadenomas. Similar to our series, Selvais et al reported that patients with a macroadenoma were 10 years older than those with a microadenoma, but this did not reach significance [5].

Main phenotypic features of Cushing's syndrome differed widely between macroadenoma and microadenoma patients in our series. Symptoms of mass effect were clearly significant in macroadenomas while clinical evidences of hypercortisolism including lower lymphocyte counts were fostered more in the group with microadenomas. It is known that degree and duration of hypercortisolism cause differences in the severity of clinical manifestations [11]. Additionally, ACTH-positive macroadenomas were demonstrated to have increased proliferative potentials [2]. Therefore, we think that the faster growth of pituitary mass in macroadenoma patients might be responsible for the lack of classical manifestations of CD.

Furthermore, both ACTH-positive macroadenomas and microadenomas are of monoclonal origin but ACTH-positive macroadenoma patients were reported to have defects in the processing of proopiomelanocortin to ACTH [12, 13]. Our

speculations about ACTH-positive macroadenomas have been mentioned by Katznelson et al who found that clinical manifestations and hypercortisolemia were preceded by the detection of large-sized tumours in theory [2]. These interpretations were also supported by various previous reports [14, 15]. Other than the short manifestation period, glucocorticoid resistance was accused for paucity of signs and symptoms of Cushing's syndrome [7]. Moreover, subtle clinical presentation of Cushing's syndrome is increasingly found in clinical practice [16].

Baseline hormonal characteristics including basal cortisol, ACTH, UFC, and cortisol-to-ACTH ratio of patients with macroadenomas and microadenomas were similar in our series. Postoperative nadir ACTH levels were higher in macroadenoma patients than in microadenoma patients. Whether biochemical parameters of hypercortisolism differ between microadenoma and macroadenoma patients is still being controversially debated in the literature. Earlier reports stated higher levels of ACTH in macroadenomas which were not accompanied by increased serum or urinary cortisol levels [2, 5]. Quite on the contrary, elevated levels of basal cortisol and ACTH were reported in microadenomas by Woo et al [7]. Recently, an article from Korea reported similar levels of basal cortisol, ACTH, UFC, and cortisol-to-ACTH ratio between microadenoma and macroadenoma patients, consistent with the baseline hormonal evaluation of our series [3]. In our series, patients with macroadenomas were less responsive to HDDST than patients with microadenomas, but this did not reach statistical significance. The literature supports impaired glucocorticoid suppressibility after HDDST in macroadenomas and no possible reason for this occurrence could be offered until today [2, 3, 5].

Remission was achieved in 82.8 % of microadenoma and 67.5 % of macroadenoma patients with CD. This is consistent with the previous success rates of initial pituitary surgery. Mampalam et al reported initial remission rates of 53 % in macroadenoma patients and 88 % in microadenoma patients [17]. In the literature, remission rates of macroadenomas range between 53 % and 68 % [14, 17–19]. However, more successful surgeries for microadenomas and macroadenomas have also been reported [4, 8]. We found cavernous-sinus invasion to be the only negative predictor of remission. Accordingly, invasiveness of the tumour was correlated with an unfavorable outcome in earlier studies [14, 18]. MRI failed to demonstrate a tumour in 7 patients. Four of the 6 patients (66.7 %) with an invisible tumour at MRI scan were in remission after initial surgery.

One third of the patients in each group, who were followed up for > 6 months, were found to have relapsed. Blevins et al observed recurrence in 36 % of macroadenomas, which is similar to our findings, and in 12 % of microadenomas (lower than our recurrence rate) [18]. Fomekong et al reported recurrence in 14 % of microadenoma patients and none of the macroadenoma patients [8]. Patil et al reported the recurrence rate in patients followed beyond 6 months to be 17.4 % and also stated that when follow-up lasted for > 5 years, the recurrence rate would increase up to 46 % [20]. We defined recurrence in patients followed > 6 months and recurrence rates in both mi-

croadenomas and macroadenomas seems to be higher. However, we were not able to detect any predictor of recurrence in our series.

In conclusion, patients with corticotroph macroadenomas and microadenomas share similar biochemical evidence of hypercortisolism as well as remission and recurrence rates but the presentation of clinical manifestations is significantly different. Cavernous-sinus invasion was found to be a negative predictor of remission.

■ Practical Relevance

Prevalence of pituitary corticotroph macroadenomas was higher than presumed. Although patients with corticotroph macroadenomas and microadenomas share similar biochemical evidence of hypercortisolism, remission and recurrence rates, their clinical manifestations are significantly different. The more subtle clinical presentation of patients with corticotroph macroadenomas may have been due to a shorter manifestation time because of more progressive tumour growth.

■ Declaration of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

■ Funding

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector.

References:

- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
- Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1619–23.
- Hwang YC, Chung JH, Min YK, et al. Comparisons between macroadenomas and microadenomas in Cushing's disease: characteristics of hormone secretion and clinical outcomes. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 46–51.
- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3114–20.
- Selvais P, Donckier J, Buysschaert M, et al. Cushing's disease: a comparison of pituitary corticotroph microadenomas and macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 153–9.
- Thapar K, Kovacs K., Muller PJ. Clinical-pathological correlations of pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 243–70.
- Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4963–9.
- Fomekong E, Maier D, Grandin C, et al. Outcome of transphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 442–9.
- Pecori Giraldo F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1554–8.
- Newell-Price J. Cushing's syndrome. *Clin Med* 2008; 8: 204–8.
- Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121–31.
- Gicquel C, Le Bouc Y, Luton JP, et al. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 472–5.
- Gibson S, Ray DW, Crosby SR, et al. Impaired processing of proopiomelanocortin in corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 497–502.
- Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 195–200.

15. Ikeda H, Yoshimoto T, Ogawa Y, et al. Clinico-pathological study of Cushing's disease with large pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 669–79.

16. Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3467–75.

17. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988; 109: 487–93.

18. Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, et al. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 63–7.

19. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, et al. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg* 2005; 103: 825–30.

20. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 358–62.

Kadriye Aydin, MD

Kadriye Aydin graduated as MD from Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey in 2003 and completed her residency in internal medicine at the same institution. She continued her career at Hacettepe University and completed an endocrinology and metabolism fellowship in 2012. She is currently working as an endocrinology and metabolism specialist in Istanbul.

Her research interests include pituitary gland disorders, Cushing's disease, and acromegaly.



Fachkurzinformation zum Text auf Seite 115 und zum Inserat auf Seite 84

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Galvus 50 mg Tabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 47,82 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist. In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH02. **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 Info: 07/2013

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eucras 50 mg/850 mg Filmtabletten, Eucras 50 mg/1000 mg Filmtabletten **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 660 mg Metformin). Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 780 mg Metformin). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Macrogol 4000, Talkum. Anwendungsgebiete: Eucras ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: Eucras 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. Eucras 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. Eucras 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 Datum der Erstellung 08/2014, AT1408232328

Katecholamin-sezernierendes Paragangliom der Harnblase

R. W. Gasser¹, R. Pichler², I. Heidegger², A. Kroiss³, C. Uprimny³, H. Steiner²

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin I, ²Universitätsklinik für Urologie, ³Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

■ Fallbericht

Anamnese

Bei einem 40-jährigen Patienten bestehen seit ungefähr 9 Jahren anfallsweise starke Kopfschmerzen, Nausea und Blässe sowie Palpitationen, weiters kommt es intermittierend zu einem Blutdruckanstieg mit Werten bis zu 200 mmHg systolisch. Die Beschwerden treten vor allem nach der Miktion auf, aber auch im Anschluss an einen Geschlechtsverkehr. Zwischenzeitlich sind die Blutdruckwerte wieder normal. Die Beschwerden wurden bisher als „Basilar-type“-Migräne interpretiert und mit Triptan behandelt. Vor ungefähr 1,5 Jahren erlitt der Patient eine traumatische Milzruptur, im Rahmen einer Notoperation erfolgte eine Splenektomie. Als Folge dieses Eingriffes trat eine Narbenhernie auf, die nun chirurgisch versorgt werden sollte. In der präoperativ durchgeführten Computertomographie des Abdomens wird jedoch als Zufallsbefund eine 5 × 5 × 6 cm große tumoröse Raumforderung in der Harnblase festgestellt und der Patient weiter urologisch abgeklärt. Bei klinischem Verdacht auf ein Phäochromozytom werden erhöhte Werte für Normetanephrin und Noradrenalin im 24-h-Harn festgestellt und der Patient zur weiteren endokrinologischen Abklärung an die endokrinologische Ambulanz der Inneren Medizin zugewiesen.

Status praesens

40-jähriger Patient, 173,5 cm groß, 85,6 kg schwer, in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, Blutdruck 130/80 mmHg, blande Laparotomienarbe im Oberbauch mit Narbenhernie, sonst unauffälliger physikalischer Untersuchungsbefund.

Tabelle 1: Laborparameter (Blut)

Parameter	Präoperativ	Postoperativ	Referenzwert
Metanephrin	87,7 ng/l	< 36,0 ng/l	0–90 ng/l
Normetanephrin	1734,4 ng/l	69,4 ng/l	0–180 ng/l
Chromogranin A	174,5 U/l	8,1 U/l	2–18 U/l

Tabelle 2: Laborparameter (angesäuerter 24-h-Harn)

Parameter	Präoperativ	Postoperativ	Referenzwert
Metanephrin	96,5 µg/24 h	134,1 µg/24 h	0–138 µg/24 h
Normetanephrin	4566,2 µg/24 h	366,5 µg/24 h	0–311 µg/24 h
Adrenalin	< 4,8 µg/24 h	< 4,5 µg/24 h	0–27 µg/24 h
Noradrenalin	630,6 µg/24 h	55,8 µg/24 h	0–97 µg/24 h
Dopamin	1180,6 µg/24 h	392,6 µg/24 h	0–500 µg/24 h

Laborbefunde

Das Blut-Routinelabor ergab: Glukose 105 mg/dl (Normalwert [NW] 74–99), HbA_{1c} 5,9 % (normal), Natrium 142 mmol/l (normal), Kalium 5,1 mmol/l (NW 3,4–4,5), Kalzium 2,65 mmol/l (NW 2,15–2,50), Parathormon 38,7 ng/l (NW 15,0–65,0), Leukozyten 11,0 G/l (NW 4,0–10,0), normal waren Hb, Thrombozyten, Kreatinin, Harnstoff und die Schilddrüsenparameter. Normetanephrin im Blut und 24-h-Harn sowie Noradrenalin und Dopamin im 24-h-Harn waren deutlich erhöht, ebenso der Tumormarker Serum-Chromogranin A. Die Werte für Metanephrin und Adrenalin waren normal (Tab. 1, 2).

Bildgebung

Die Computertomographie des Abdomens zeigte eine ausgehende tumoröse Raumforderung in der Harnblase von zirka 5 × 5 × 6 cm Größe (Abb. 1). Retroperitoneal waren keine pathologisch vergrößerten Lymphknoten feststellbar, auch sonst ergab sich kein Hinweis auf Fernmetastasen, auch nicht in der Computertomographie des Thorax. In der ergänzend durchgeführten Szintigraphie mit ¹²³I-MIBG (Metaiodobenzylguanidin) mit SPECT-CT konnte eine deutlich MIBG-positive Raumforderung rechts paramedian im Bereich der Harnblase nachgewiesen werden (Abb. 1). Auch mit dieser Methode ergab sich kein Hinweis auf weitere Tumorherde.

Beurteilung

Zusammenfassend ergab sich nun der dringende Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor der Harnblase. Neben den bildgebenden Befunden und den Laborwerten erhärtete auch die Klinik – jahrelang auftretende anfallsweise Kopfschmerzen, hypertensive Entgleisungen und Palpitationen sowie vegetative Begleitsymptomatik – die Verdachtsdiagnose eines Noradrenalin produzierenden Paraganglioms der Harnblase.

Therapie und Verlauf

Es wurde eine Alpha-Blockertherapie begonnen (Doxazosin, 2 × 1 mg täglich mit anschließender Dosissteigerung) und die Indikation zur operativen Tumoresektion gestellt. Nach einer zirka 3-wöchigen Vorbehandlung mit Doxazosin erfolgte die Tumoresektion durch eine offene Blasenteilresektion mit Unterbauchlaparotomie (Abb. 2). Die Operation und der postoperative Verlauf waren komplikationsfrei. Der Patient erholte sich rasch, Hochdruckentgleisungen mit vegetativer Begleitsymptomatik oder starke Kopfschmerzen sind nicht mehr aufgetreten.

Bei der Kontrolle 6 Wochen nach der Operation war der Patient in gutem Allgemeinzustand, der Blutdruckmittelwert, über 30 Minuten gemessen, war 115/78 mmHg, allerdings noch unter 1 mg Doxazosin täglich. Die Werte für Normetanephrin und Chromogranin A im Blut waren normal. Im

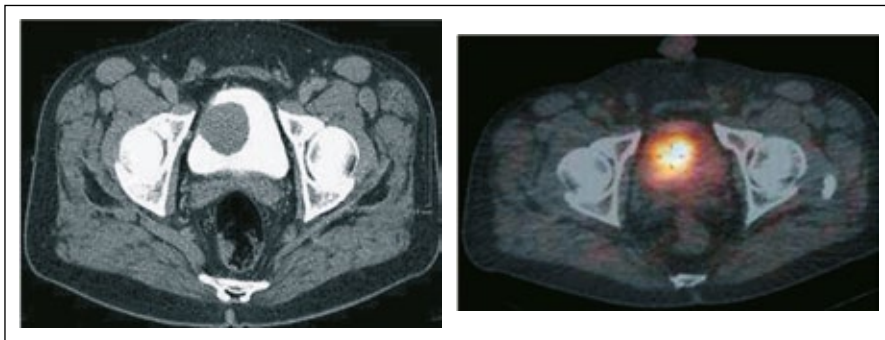


Abbildung 1: Links: Computertomographie des Beckens mit Tumormasse an der vorderen Blasenwand (5 x 5 x 6 cm). Rechts: Szintigraphie mit ^{123}I -MIBG mit isolierter und vermehrter Tracer-Aufnahme rechts paramedian im vorderen Bereich der Harnblase. Mod. nach [1].



Abbildung 2: Operationspräparat: Paragangliom der Blase, in toto entfernt. Mod. nach [1].

24-h-Harn war Normetanephrin noch grenzwertig erhöht, Noradrenalin und Dopamin waren jedoch im Normbereich (Tab. 1, 2).

Somit hat der Patient nach Tumorresektion kein Katecholaminexzess-Syndrom mehr. Der Patient wird weiterhin regelmäßig beobachtet.

Pathologie

Die Pathohistologie ergab ein Paragangliom der Harnblasenwand. Eine positive Expression der neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin A und neuronspezifische Enolase war im Tumorgewebe nachweisbar. Ein aggressiver Verlauf konnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, es bestehen jedoch keine lokalen Metastasen oder Fernmetastasen.

Genetik

Die genetische Untersuchung ergab bei dem Patienten eine Mutation im Succinatdehydrogenase-Enzymkomplex im SDHB-Gen (heterozygoter Basenaustausch c.649C>T). Weitere endokrine Erkrankungen in der Familie sind jedoch nicht bekannt.

Kommentar

Der vorgestellte Fall zeigt ein extraadrenales Paragangliom mit starker Noradrenalinsekretion und ausgeprägter Symptomatik des Katecholaminexzesses, ähnlich einem Phäochromozytom der Nebenniere. Die jahrelange Kopfschmerzsymptomatik wurde als Migräne interpretiert und erst eine Computertomographie des Abdomens aus anderer Indikation (Operation einer Narbenhernie) führte zur Diagnose eines Blasentumors. Der Fall wurde an anderer Stelle ausführlich dokumentiert [1].

Paragangliome können aus parasymphatischen oder sympathischen Paraganglien entstehen. Die meisten Paragangliome mit parasymphatischem Ursprung liegen in der Schädelbasis-Hals-Region und weisen meist keine Katecholaminüberproduktion auf. Paragangliome mit sympathischem Ursprung treten außerhalb der Nebennieren entlang des Sympathikusstranges von der Schädelbasis bis zum Becken auf, entstehen aber auch aus dem viszeralem autonomen Nervensystem im Thorax, Abdomen und Becken (Herz, Verdauungstrakt, Leberhilus und Blase). Paragangliome mit sympathischem Ursprung weisen in der Mehrzahl eine Katecholaminüberproduktion auf, meist Normetanephrin und Noradrenalin [2]. Dies konnte auch bei dem hier vorgestellten Patienten nachgewiesen werden.

Die genetische Untersuchung des Patienten ergab eine Mutation im SDHB-Gen, diese bedingt ein Paragangliom-Syndrom 4. Die Paragangliome treten bei diesem Syndrom in der Regel extraadrenal auf und produzieren häufiger Noradrenalin als Adrenalin, in manchen Fällen auch Dopamin, wie bei dem vorgestellten Patienten. Paragangliome bei SDHB-Genmutationen weisen eine höhere Malignitätsrate auf als bei anderen SDH-Genmutationen [2]. Regelmäßige Nachkontrollen bei den betroffenen Patienten sind daher unbedingt erforderlich.

Weiters ist für die klinische Praxis relevant, bei anfallsweisen starken Kopfschmerzen, verbunden mit hypertensiven Entgleisungen und vegetativer Symptomatik ein Katecholaminexzess-Syndrom in Betracht zu ziehen. Die Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin im Plasma nach 30 Minuten Liegen ist ein geeigneter Suchtest für einen Katecholaminexzess beim Paragangliom und Phäochromozytom. Bei der Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine wurde eine Sensitivität von 96–100 % und eine Spezifität von 87–92 % für die Diagnose eines Phäochromozytoms gefunden [3]. Bei erhöhten Werten oder bei dringendem klinischem Verdacht ist dann eine Katecholaminbestimmung im angesäuerten 24-h-Harn indiziert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Pichler R, Heidegger I, Klinglmair G, et al. Unrecognized paraganglioma of the urinary bladder as a cause for basilar-type migraine. *Urol Int* 2014; 92: 482–7.
2. Lin D, Carty SE, Young WF Jr. Paragangliomas: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology. *UpToDate*. 2014.
3. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–34.

http://www.uptodate.com/contents/paragangliomas-epidemiology-clinical-presentation-diagnosis-and-histology?source=search_result&search=paraganglioma&selectedTitle=1-42

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med.
Rudolf Wolfgang Gasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at



Der Schilddrüsenfall: Die Schilddrüsenoperation

R. Prommegger

Sanatorium Kettenbrücke der Barmherzigen Schwestern, Innsbruck

Bereits im 10. Jahrhundert nach Christus wurden von Abdul Casim Kropfoperationen ausgeführt. Porta hat bereits 10 Strumen mit „nur“ einem Todesfall operiert. Linhardt bezeichnete 1876 die Kropfoperation noch als „Mordversuch“ (Breitner). Wegen der hohen Mortalitätsrate durch Blutungen und Infektionen im ausgehenden 19. Jahrhundert war in vielen Ländern die Kropfoperation verboten. Es war der große Verdienst von Theodor Kocher, die Mortalität der Schilddrüsenoperation drastisch zu senken. Die Mortalität wurde durch seine Technik, welche der heutigen sehr ähnlich ist, von 45 % auf 5 % gesenkt. Neben weiteren Arbeiten zur Pathophysiologie der Schilddrüse war dies ausschlaggebend für die Überreichung des Nobelpreises an Theodor Kocher im Jahre 1909. Da zu dieser Zeit noch keine Schilddrüsenhormonpräparate zur Verfügung standen, war die von Kocher propagierte komplette Entfernung der Schilddrüse ideal zur Senkung der Mortalität, allerdings langfristig ebenso fatal, da schwere Hypothyreosen resultierten. Es war somit notwendig, Restgewebe zu belassen (Billroth, Mikulicz). Für viele Jahre war nun wiederum die subtotale Resektion mit Belassen von Schilddrüsenrestgewebe Standard.

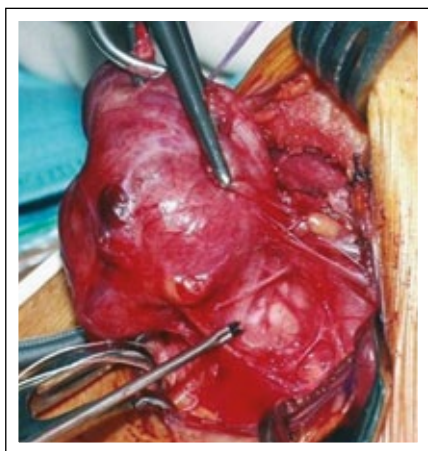


Abbildung 1: Linker Schilddrüsenlappen von seitlich. Zu erkennen sind der Nervus laryngeus recurrens sowie die obere und untere Nebenschilddrüse. Ventral am unteren Pol sieht man eine 5. minderdurchblutete bzw. venös gestaute Nebenschilddrüse, welche autotransplantiert wurde.



Abbildung 3: Lymph-Fettgewebe des linken lateralen Kompartiments bei einem Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom.

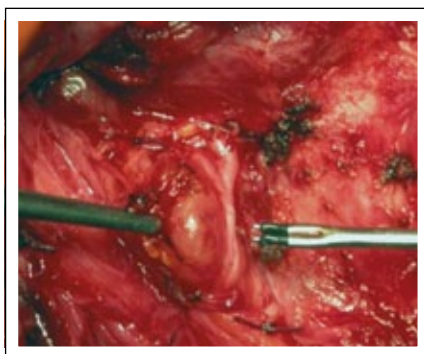


Abbildung 2: Zentrale Lymphknotendissektion bei einem 6-jährigen Kind mit papillärem Schilddrüsenkarzinom. Man erkennt den zweigeteilten rechten N. laryngeus recurrens mit erkennbarem Vas nutritivum und dorsal des Nervs einen metastatisch befallenen Lymphknoten.

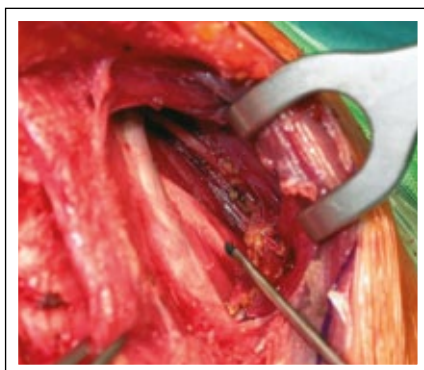


Abbildung 4: Fertig disziertes laterales Kompartiment mit erkennbarem unteren Armplexus.

In Österreich wurde die Schule der subtotalen Resektion vor allem durch Huber und Steiner geprägt. Man sollte möglichst auf jeder Seite einen daumenendgliedgroßen Geweberest belassen. In dieser Zeit hat man die Struma nodosa auf den Jodmangel zurückgeführt. Neuere Erkenntnisse zeigen aber, dass die Struma nodosa einen genetischen Hintergrund hat. Dies erklärt auch die hohe Rezidivrate der subtotalen Resektion. Mit diesen Erkenntnissen kam die Empfehlung zur totalen Thyreoidektomie bei beidseitiger Pathologie.

Die derzeit am häufigsten durchgeführten Operationen sind die totale Thyreoidektomie sowie die Hemithyreoidektomie. Eingriffstypische Komplikationen sind eine Verletzung des Nervus laryngeus recurrens mit resultierender Rekurrensparese sowie Schädigung der Nebenschilddrüsen mit einem resultierenden Hypoparathyreoidismus (Abb. 1–5).

■ Neuromonitoring

Eine wesentliche technische Hilfe zur Identifikation und Schonung des Nervus laryngeus recurrens ist das intraoperative elektrische Neuromonitoring. Eine moderne Weiterentwicklung in dieser Hinsicht ist das kontinuierliche Neuromonitoring. Ein wichtiger positiver Aspekt des Monitorings ist bei entsprechender Strategie die Vermeidung beidseitiger Rekurrensparesen, indem die zweite Seite nur dann operiert wird, wenn nach Entfernung der ersten Seite das Vagus-signal intakt ist.

■ Autotransplantation von Nebenschilddrüsen

Jede Nebenschilddrüse sollte behandelt werden als wäre sie die letzte. Damit ist gemeint, dass bei erkennbarer Schädigung



Abbildung 5: Autotransplantation einer Nebenschilddrüse

gung einer Nebenschilddrüse diese autotransplantiert wird, selbst wenn die restlichen Nebenschilddrüsen als intakt eingestuft werden. Die zu implantierende Nebenschilddrüse wird in kleinste Gewebestücke fragmentiert. Dies muss erfolgen, da die Diffusion, welche anfänglich die Nebenschilddrüsenfragmente ernährt, nur bis zu 6 Zellagen reicht. Nach Autotransplantation kommt es in 80 % nach 6 Monaten wieder zu einer Parathormonproduktion.

■ Lymphknotendissektion

Man unterscheidet die zentrale (Lymph-Fettgewebe medial beider Karotiden) sowie die laterale (Gewebe lateral der Karotiden bis zum medialen Rand des Trapezius) Lymphknotendissektion. Weiters unterscheidet man die funktionelle Neck-Dissektion, bei welcher die Vena jugularis interna belassen wird, sowie die modifizierte radikale Dissektion, bei welcher

die Vena jugularis interna einseitig reseziert wird, wenn diese durch einen Tumorthrombus befallen ist.

Ab einem T2-Tumor wird die laterale Dissektion in Betracht gezogen. Hier wäre ein von mehreren Zentren empfohlenes Vorgehen die zentral jugulären Lymphknoten zu entfernen und diese im Schnellschnitt zu untersuchen. Falls diese befallen sind, wird das laterale Kompartiment systematisch disseziert.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Rupert Prommegger

Sanatorium Kettenbrücke der Barmherzigen Schwestern GmbH

A-6020 Innsbruck, Sennstraße 1

E-Mail:

ordination.prommegger@sanatorium-kettenbruecke.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 107

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

Stand der Information: 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.

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

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-

sendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

■ Refining Calcium Test for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Cutoffs, Procedures, and Safety

Mian Caterina et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1656–64.

Abstract

Context: Calcitonin (CT) measurement is crucial to the early diagnosis and the follow-up of medullary thyroid cancer (MTC). If the evaluation of stimulated CT levels is required, a provocative test can be performed, being the high-dose Ca test recently reintroduced in clinical practice.

Objective: Our objective was to identify gender-specific thresholds for MTC diagnosis in a large series of patients who underwent the Ca test.

Patients and Methods: A total of 91 patients (49 females and 42 males) underwent the Ca test (calcium gluconate, 25 mg/kg) before thyroidectomy and both basal CT (bCT) and stimulated CT (sCT) were compared with histological results by receiver operating characteristic plot analyses. To evaluate possible side effects of Ca administration, cardiac function has been extensively studied.

Results: bCT levels were found to harbor the same accuracy as sCT in the preoperative diagnosis of MTC. The best Ca thresholds for the identification of MTC were >26 and >68 for bCT and >79 and >544 pg/mL for sCT in females and males, respectively. The high tolerability and safety of the Ca test was demonstrated and advice offered to be followed before and during the test.

Conclusions: Gender-specific bCT and sCT cutoffs for the identification of C-cell hyperplasia and/or MTC have been defined. The bCT and sCT were found to have a similar accuracy, indicating that serum CT assays with improved functional sensitivity may likely decrease the relevance of the stimulation test in several conditions. Finally, systematic cardiac monitoring confirms the safety of the Ca test.

Kalzium-Stimulationstest zur Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Die Messung der Kalzitroninkonzentration im Serum ist die beste Methode zur frühzeitigen Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms und ist daher essenziell, um möglichst vielen Patienten die Chance auf eine Heilung mittels Operation zu geben. Das aus diesem Grund übliche Screening bei Patienten mit Struma nodosa ergibt gelegentlich leicht bis mäßig erhöhte Kalzitroninkonzentrationen, die traditionell mittels Pentagastrin-Stimulationstest weiter abgeklärt wurden. Lei-

der ist Pentagastrin schon länger nicht mehr erhältlich, weswegen vielerorts trotz mangelnder Erfahrung und unbekannter Grenzwerte der Kalzium-Stimulationstest durchgeführt wird.

Die hier vorgestellte Arbeit hatte zum Ziel, diese offenen Fragen an einem größeren Patientenkollektiv zu beantworten.

Bei 91 Patienten (49 Frauen) wurde ein standardisierter Kalzium-Stimulationstest vor einer geplanten Thyreoidektomie durchgeführt. Sowohl die basale (bCT) als auch die stimulierte (sCT) Kalzitroninkonzentration wurden mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung verglichen. Auf mögliche Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen wurde geachtet.

Es zeigte sich, dass sowohl bCT als auch sCT die gleiche Trennschärfe bei der präoperativen Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms haben. Die besten Grenzwerte waren: bCT > 26 bzw. > 68 pg/ml für Frauen und Männer; sCT > 79 bzw. >544 pg/ml für Frauen und Männer. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen des Tests beobachtet.

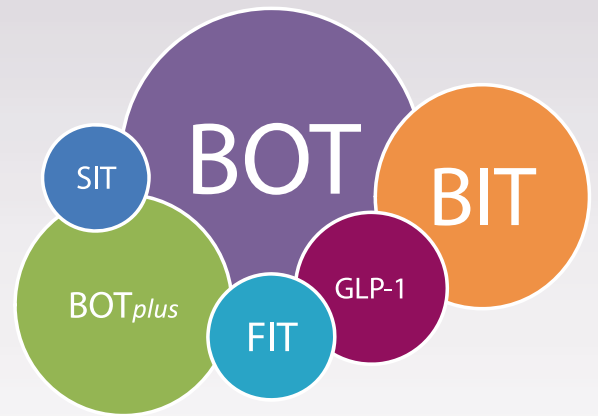
Zusammenfassung

Die Anwendung von geschlechtsspezifischen Grenzwerten sowohl für bCT als auch für sCT ist essenziell, wobei die Grenzwerte bei Frauen deutlich niedriger liegen. Ähnliche Gender-spezifische Grenzwerte wurden auch schon für den Pentagastrin-Test vorgeschlagen [Machens et al., *Enocr Relat Cancer* 2009]. Diese Daten bestätigen daher frühere Beobachtungen nicht, wonach Kalzium im Vergleich zu Pentagastrin bei gesunden Personen ein ca. 3,5-mal stärkerer CT-Freisetzer ist und die Grenzwerte daher entsprechend höher liegen sollten [Doyle et al., *JCEM* 2009].

Die AUC von bCT und sCT in den ROC-Kurven war vergleichbar, sodass der einfacher zu bestimmende basale CT-Wert eine ähnliche diagnostische Trennschärfe wie der mittels Kalzium stimulierte CT-Wert hatte. Die Indikationen zur Durchführung eines Kalzium-Stimulationstest werden daher in Zukunft überdacht werden müssen. Bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor (nicht in der Schilddrüse) oder bei Trägern von RET-Protoonkogen-Mutationen mit niedrigem Risiko dürfte der Stimulationstest weiterhin indiziert sein.

Korrespondenzadresse:

A. o. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs
Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: michael.krebs@meduniwien.ac.at



MEINE



NSULINE 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



Ein Blick über den Tellerrand –

5. Jahrestagung der Afrikanischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie (ASPAE) in Dar-Es-Salaam/Tansania 14.–16. Mai 2014

S. E. Hofer

Die Afrikanische Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie (ASPAE) wurde 2009 von weniger als zehn aktiven pädiatrischen Endokrinologen mit dem Ziel gegründet, die pädiatrische Endokrinologie am afrikanischen Kontinent zu stärken und durch vermehrte Ausbildung das Bewusstsein für pädiatrische endokrinologische Erkrankungen zu schaffen.

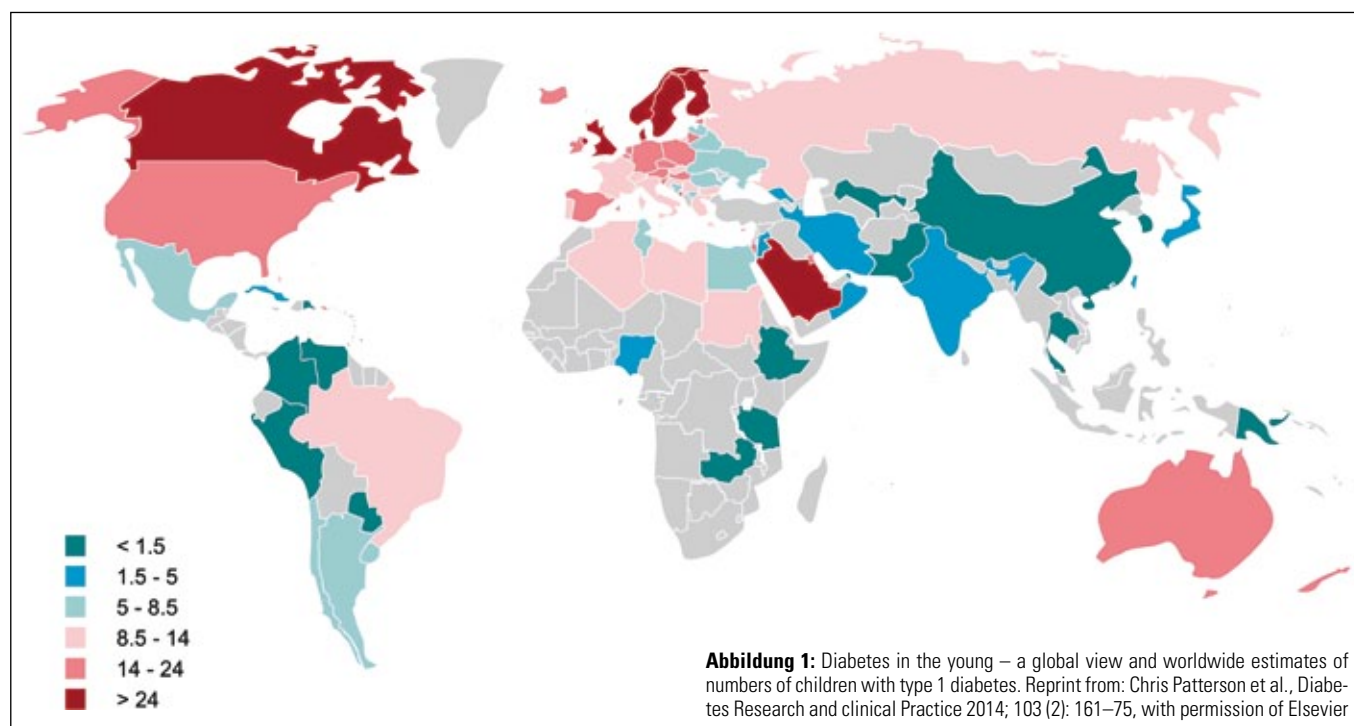
Seit ihrer Gründung vor fünf Jahren sind zahlreiche afrikanische Nationen, vor allem der Sub-Sahara-Zone, der Gesellschaft beigetreten, sodass Vertreter folgender Nationen am heurigen Meeting vertreten waren: Botswana, Elfenbeinküste, Äthiopien, Ghana, Kenia, Mauritius, Nigeria, Senegal, Südafrika, Sudan, Tansania, Uganda und Sambia. Mit etwa 60 Teilnehmern und zahlreichen eingeladenen internationalen Referenten gelang es den Veranstaltern in Dar-Es-Salaam/Tansania eine Fortbildungsveranstaltung zu organisieren, die einen guten Mix aus wissenschaftlichen Präsentationen, nationalen (Erfolgs-) Berichten und internationalen Leitlinien herabgebrochen auf Länder mit limitierten Ressourcen erlaubte.

Unterstützt wird die junge, aus sehr motivierten Mitgliedern bestehende Gesellschaft von internationalen endokrinologischen (ESPE – Europäische Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie) und diabetologischen (ISPAD – Internationale Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Diabetologie) Fachgesellschaften.

Als ISPAD Advisory Board Member war es meine Aufgabe, die internationalen pädiatrischen Diabetesleitlinien vorzustellen – eine Herausforderung, waren im Auditorium doch viele Kollegen aus Ländern mit sehr limitierten personellen, finanziellen und strukturellen Ressourcen vertreten.

Das Motto der heurigen Tagung „Overcoming challenges in childhood diabetes and other endocrine disorders in African setting“ brachte die aktuelle Situation der Kollegen in Afrika klar auf den Punkt. Es gibt wenige ausgebildete pädiatrische Endokrinologen. So sind aktuell beispielsweise in Nigeria, einem Land mit 158 Millionen Einwohnern, lediglich drei pädiatrische Endokrinologen für die fachspezifische Versorgung von Kindern mit Diabetes und endokrinen Störungen im ganzen Land zuständig.

Zur Verbesserung der Ausbildung und um die Anzahl der ausgebildeten Endokrinologen zu steigern, wurden durch internationale Projektförderung zwei pädiatrische endokrinologische Ausbildungszentren in Nairobi/Kenia und Lagos/Nigeria geschaffen. Die Ausbildung zum pädiatrischen Endokrinologen und Diabetologen erfolgt somit vor Ort, mit den vorhandenen Ressourcen, die internationalen Lehrer kommen im 2-Wochenzyklus zu den Schülern direkt in die Ausbildungskrankenhäuser. Durch die Ausbildung vor Ort lässt sich einerseits die Abwanderung von Expertise ins Ausland reduzieren – viele an europäischen oder amerikanischen Ausbildungsstätten



Studierende kehren nicht mehr an ihre Heimuniversitäten zurück; zum Anderen wird in der Ausbildung der Umgang mit teilweise reduzierten diagnostischen und therapeutischen Ressourcen gelehrt.

Wo liegen die Probleme in der pädiatrischen Endokrinologie in Afrikanischen Staaten?

Unsere Kollegen in Afrika beschreiben eindrücklich, dass nach intensiver Bekämpfung und Behandlung von Infektionskrankheiten nun die Zeit reif sei, den nicht übertragbaren Erkrankungen entsprechende Beachtung zu schenken. Wurden bisher Gelder im Gesundheitswesen nahezu ausschließlich in die Prophylaxe und den Schutz vor Infektionserkrankungen zugewiesen (Malaria, HIV, Gastroenteritis), so scheint das Bewusstsein für nicht übertragbare Erkrankungen zuzunehmen. Nur durch Sammeln von Zahlen und Daten können Gesundheitsbehörden von der Notwendigkeit überzeugt werden, Gelder für nicht infektiöse chronische Erkrankungen zur Verfügung zu stellen. So konnte im Sudan vorbildlich gezeigt werden, dass nach Erstellen eines Diabetesregisters und Etablieren von mittlerweile acht pädiatrischen Diabeteszentren im ganzen Land die Versorgungssituation deutlich verbessert werden konnte und wesentlich mehr Gelder der Gesundheitsbehörden für Kinder mit Diabetes ausgegeben werden. Vergleichsweise dazu fehlt in Nigeria eine entsprechend flächendeckende Re-

gistrierung der Diabetespatienten, die angegebene Inzidenz ist mit 0,3/100.000 unglaublich niedrig; lediglich 84 pädiatrische Patienten mit Diabetes sind bisher im nigerianischen Diabetesregister registriert – in einem der bevölkerungsreichsten Staaten des Kontinents. Diese Diskrepanz erklärt sich durch die hohe Sterblichkeitsrate von Kindern im Rahmen der Erstmanifestation, noch vor oder bei Diagnosestellung.

Die Datenerhebung als effektivster Weg, Geld für die Anliegen der pädiatrischen Endokrinologie zu erhalten, soll nun am Vorbild Sudan auf weitere afrikanische Staaten übertragen werden, um die Diskussionsposition gegenüber nationalen Politikern und Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen zu stärken. Die im Februar 2014 publizierten globalen Diabetesinzidenzen weisen ausdrücklich auf das Fehlen von validen Daten am afrikanischen Kontinent hin (Abb. 1). Hier muss noch viel Arbeit geleistet werden, um die Ziele, denen sich die junge und motivierte Gesellschaft der afrikanischen pädiatrischen Endokrinologen gesetzt hat, zu erreichen.

Korrespondenzadresse:

Ass. Prof. PD Dr. Sabine Hofer
Department für Pädiatrie,
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: sabine.e.hofer@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Behandlung der Akromegalie bei – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glucagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie – GRFome **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Hypothalamushormone, Anti-Wachstumshormone, Octreotid; ATC-Code: H01CB02 **INHABER DER ZULASSUNG** Novartis Pharma GmbH, Wien **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

„Gentle Insulinisation“: Insulin bei Typ-2 Diabetes – patientengerecht, einfach, effektiv

T. C. Wascher

Patienten mit Typ-2-Diabetes werden bei Erstmanifestation der Erkrankung auch in Österreich immer jünger. Da ja der kontinuierliche Verlust der Betazellfunktion die eigentlich treibende Kraft der Krankheitsprogression darstellt, ist es umso wahrscheinlicher, dass die meisten Patienten mit oralen Antidiabetika (OAD) nicht nachhaltig und ausreichend therapiert werden können. Damit besteht – früher oder später – bei den meisten Betroffenen die Notwendigkeit einer Insulintherapie, um die individuellen HbA_{1c}-Ziele zu erreichen.

■ Individuelles HbA_{1c}-Ziel im Laufe der Erkrankung

Aus den vorhandenen Studiendaten (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) lässt sich zusammenfassen, dass hinsichtlich der antihyperglykämischen Therapie klar gilt: Je früher der Patient gut eingestellt ist (HbA_{1c} < 6,5 %) und je länger er dieses Therapieziel einhalten kann, desto höher sein langfristiger Benefit im Hinblick auf die Atherosklerose und ihre Komplikationen. Insbesondere wenn bereits makrovaskuläre Komplikationen eingetreten sind oder aber eine Erkrankungsdauer von > 15 Jahren vorliegt, kann durch eine intensive antihyperglykämische Therapie dahingehend kein Benefit mehr erreicht werden und ein höheres HbA_{1c} (z. B. 7,5 %) kann als Therapieziel akzeptiert werden. In Bezug auf die mikrovaskuläre Komponente der Komplikationen ist ja bei einem HbA_{1c} von < 7,5 % bereits der überwiegende Anteil der möglichen Prävention erreicht.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Intensivierung jedweder antidiabetischen Therapie nicht über Gebühr verzögert wird. Kann das individuelle HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht werden, so sollte nach 3 bis längstens 6 Monaten die Therapie intensiviert werden (siehe auch Leitlinien der ÖDG oder ADA/EASD-Positionspapier) [1, 2]. Nur durch eine konsequente Intensivierung der Therapie kann verhindert werden, dass sich Patienten in einem HbA_{1c}-Bereich befinden, in dem das Risiko für eine Progredienz vaskulärer Komplikationen deutlich erhöht ist.

■ Wann Insulin?

Die Frage, wann für einen Patienten im Laufe seiner Erkrankung der richtige Zeitpunkt für eine Insulinisierung gegeben ist, lässt sich pragmatisch beantworten: „Rechtzeitig – nicht frühzeitig oder zu spät.“ Das bedeutet: Immer wenn das individuelle HbA_{1c}-Ziel unter Ausschöpfung oraler Therapiestrategien (mit oder ohne GLP-1-Analoga) nicht erreicht werden kann und keine interkurrenten Situationen vorliegen, die zu einer transienten Verschlechterung der Glukosekontrolle führen (z. B. Infektionen), sollte mit einer Insulintherapie begonnen werden.

■ Welche Therapiestrategie?

In Österreich werden Patienten mit Typ-2-Diabetes eher spät mit Insulin behandelt. Als Resultat sind diese Patienten sehr häufig über einen längeren Zeitraum bei weitem nicht in ihrem glykämischen Zielbereich. Die Gründe dafür sind sicherlich bei beiden Beteiligten des Verhandlungsprozesses „Therapieentscheidung“ zu suchen. Ein wichtiger Grund mag sein, dass sich Patienten von der Aussicht, mehrfach täglich Insulin spritzen zu müssen, überfordert fühlen und andererseits Ärzte außerhalb von Diabeteszentren den Einstieg in die Insulintherapie mit mehrfach täglicher Applikation zu komplex finden. Ein solches Hindernis kann sicherlich durch einen möglichst niederschweligen Beginn der Therapie überwunden werden. Trotzdem sollte bereits der Einstieg in die Therapie ein durchgängiges, effektives Therapiekonzept ermöglichen. In der Praxis bedeutet das, dass – wenn möglich – mit einer 1 × täglichen Insulintherapie begonnen werden sollte. Die Erweiterung bzw. Intensivierung dieser Therapie sollte dann ohne grundsätzliche Änderung der Strategie möglich sein. Jede initiale Insulinisierung sollte darüber hinaus unbedingt einen „treat-to-target“-Zugang erlauben.

Wird nun die Insulintherapie mit einer 1 × täglichen Insulinapplikation zusätzlich zu den oralen Antidiabetika gestartet, so existieren zwei grundsätzliche Möglichkeiten: BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie) oder MOT (Mischinsulin-unterstützte orale Therapie).

Bei der klassischen BOT bleiben zunächst alle OAD weiter als Therapie erhalten. Die Patienten spritzen zusätzlich abends ein Basalinsulin (NPH-Insulin oder langwirksames Analogon), um den Nüchternblutzucker zu verbessern. Die Intensivierung dieser Therapie wäre dann die zusätzliche Gabe von Bolusinsulin (Analoge) zu einer oder mehreren Hauptmahlzeiten (siehe weiter unten).

MOT, so genannt in Analogie zur BOT, bedeutet, dass die Patienten zum Abendessen ein Mischinsulin mit ca. 30 % Bolusanteil applizieren. Ziel ist es wiederum, den Nüchternblutzucker zu verbessern, aber auch die postprandiale Glukoseexkursion nach dem Abendessen zu reduzieren. Wie bei der BOT bleiben zunächst alle OAD weiter als Therapie bestehen. Wird diese Therapie erweitert, so folgen Mischinsulinapplikationen auch vor dem Frühstück und gegebenenfalls dem Mittagessen (siehe weiter unten). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass MOT einer BOT zumindest gleichwertig ist, was die initiale Verbesserung des HbA_{1c} anbelangt [3].

Zu klären bleibt also: Welcher Patient sollte mit welcher Therapieform starten – BOT oder MOT? Der dabei wichtigste

Punkt ist meines Erachtens die Frage, wie viel Flexibilität die Patienten hinsichtlich ihrer Mahlzeiten brauchen, wenn die Therapie intensiviert werden soll. BOT ist grundsätzlich bis zu einer vollwertigen Basis-Bolus-Therapie inklusive an die Kohlenhydratmenge adaptierter Bolusgabe ausbaubar. Damit wäre das eine Therapieform für jene Patienten, die eine höhere Flexibilität benötigen. MOT ist bei Intensivierung daran gebunden, dass die Patienten reproduzierbare Ernährungsgewohnheiten haben und wenig Flexibilität benötigen. Eine weitere Voraussetzung ist natürlich, dass am Abend auch Kohlenhydrate gegessen werden, da sonst die Mischinsulinapplikation abends zu Hypoglykämien führen könnte.

■ „Treat to target“ als Therapieprinzip

„Treat to target“ bedeutet, dass für das Ziel der jeweiligen Insulintherapie ein individueller Blutzuckerbereich definiert wird, in den der Patient letztendlich kommen sollte. Bei der 1 × täglichen Gabe eines Verzögerungsinsulins oder der Gabe eines Mischinsulins zum Abendessen wäre das der Nüchternblutzucker am nächsten Morgen. Als zweiter Schritt muss es nun einen Algorithmus geben, nach dem der Patient (oder sein Arzt) die Insulindosis nach regelmäßig wiederkehrenden Intervallen anpasst – je nachdem, ob sich der Zielblutzucker im Zielbereich, darüber oder darunter befindet. Dieses System bleibt auch dann weiter aktiv, wenn der Patient bereits seinen Zielbereich erreicht hat. So kommt es im Rahmen einer „Treat-to-target“-Therapie zu einer kontinuierlichen, Feedback-gesteuerten Überprüfung der Insulindosis, die notwendig ist, um das jeweilige Therapieziel zu erreichen.

■ Sequentielle Intensivierung

Ein großer Vorteil der beschriebenen Insulinisierungen liegt in der Tatsache, dass die Patienten mit der minimalst möglichen Therapieintensität – 1 × spritzen, 1 × messen zur Therapiekontrolle – die Grundlagen der Insulintherapie sowie des „Treat to target“ lernen können. Wird jedoch trotz ausreichend kontrolliertem Nüchternblutzucker das HbA_{1c} -Ziel nicht erreicht bzw. zeigt sich bei strukturierten Blutzuckertagesprofilen tagsüber ein kontinuierlicher Anstieg des Blutzuckers, vermittelt durch die Mahlzeiten, so sollte die Insulintherapie intensiviert werden. Dies kann sinnhafterweise sequentiell geschehen (Abbildung 1). So kann der Patient immer in die Lage versetzt werden, sein Therapieziel auf die einfachste Art zu erreichen.

Im Rahmen einer BOT würde dann daher ein Bolusinsulin zusätzlich zum Einsatz kommen. Wichtig ist zu beachten, dass zu diesem Zeitpunkt Sulfonylharnstoffe und Glinide unbedingt abgesetzt werden. DPP-4-Hemmer hingegen scheinen in Kombination mit Insulin ein wesentlich geringeres Potential für Hypoglykämien aufzuweisen und könnten daher im Therapieregime belassen werden.

Die Effektivität der sequentiellen Therapieintensivierung wurde von Rodbard et al. [4] rezent dokumentiert: Nach 32 Wochen war das HbA_{1c} in der sequentiell insulinisierten Gruppe nicht unterschiedlich zu jener Gruppe, die von Beginn an 3 × tgl. ein Bolusinsulin bekam. Allerdings erreichten 17 % das HbA_{1c} -Ziel mit 1 × tgl. und 27 % mit 2 × tgl. Gabe des Bolusinsulins. Meneghini et al. [5] dokumentierten, dass die Intensivierung einer BOT mit gleichem Effekt erfolgen kann, wenn die erste Bolusdosierung entweder zur größten Mahlzeit (meist das Mittagessen) oder zu jener mit der größten postprandialen Glukoseexkursion (meist das Frühstück) erfolgt. Eine weitere Studie [6] zeigte, dass die 1 × tgl. Bolusgabe bei BOT-Patienten hinsichtlich der HbA_{1c} -Verbesserung der 2 × oder 3 × tgl. Gabe vergleichbar ist, aber weniger schwere Hypoglykämien verursacht als die 3-malige Applikation. Je nach Notwendigkeit kann eine voll intensivierte Basis-Bolus-Therapie dann natürlich entweder mit Fixraten oder aber variabel Bolus durchgeführt werden.

Das Prinzip der sequentiellen Erweiterung einer MOT wurde von Garber et al. [7] bereits vor Jahren in einer Studie mit adipösen, insulinresistenten Typ-2-Diabetikern überzeugend dokumentiert: 41 % der Patienten erreichten das HbA_{1c} -Ziel von 7 % mit einer abendlichen Gabe eines Mischinsulins mit 30 % prandialem Anteil (BiAsp 30), weitere 29 % mit einer 2 × tgl. Applikation (morgens und abends). Strojek et al. [8] konnten demonstrieren, dass eine MOT einer BOT als initiale Insulinisierung sogar gering überlegen war, was die Verbesserung des HbA_{1c} anbelangt. Bleibt bei einer 3 × tgl. Mischinsulingabe noch ein besonders hoher postprandialer Blutzuckeranstieg – vor allem nach dem Frühstück oder Mittagessen –, so kann in Erwägung gezogen werden, zu diesem Zeitpunkt ein Mischinsulin mit höherem Bolusanteil (50 % bzw. 70 %) einzusetzen. Eine solche Therapie kann bei Typ-2-Diabetikern gleich effektiv sein wie eine Basis-Bolus-Therapie [9].

■ Zusammenfassung

BOT und MOT stellen einfache Therapiestrategien für eine initiale Insulintherapie dar. Beide Therapieformen lassen sich

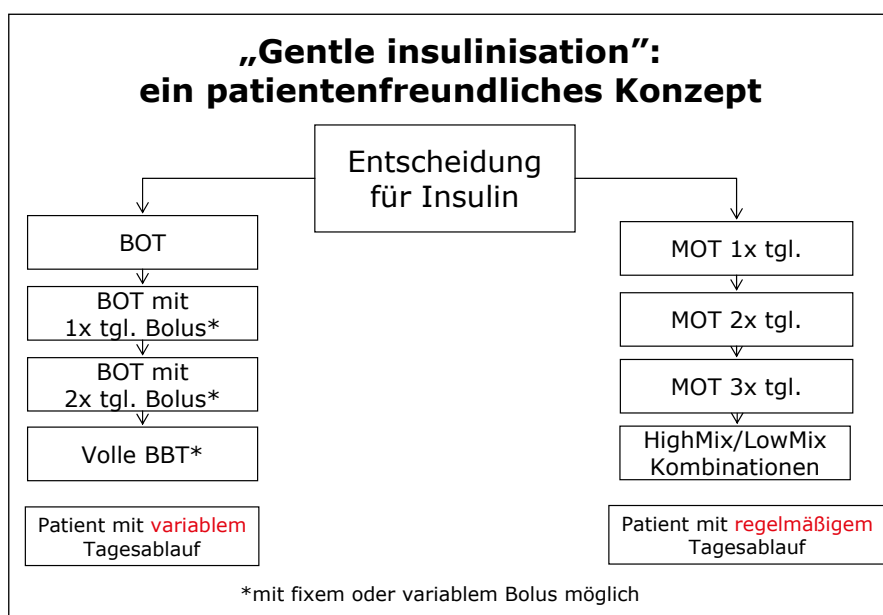


Abbildung 1: Ablaufdiagramm zur sequentiellen Insulinisierung

sicher und effektiv sequentiell intensivieren, wenn die individuelle Situation des Patienten dies verlangt.

Literatur:

1. Clodi M, Abrahamian H, Drexel H, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 10–6.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364–79.
3. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2009; 52: 1990–2000.
4. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 30–7.
5. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, et al. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. Endocr Pract 2011; 17: 727–36.
6. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. Endocr Pract 2011; 17: 395–403.
7. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). Diabetes Obes Metab 2006; 8: 58–66.
8. Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2887–94.
9. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 511–9.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus

A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30

E-Mail: thomas.wascher@wgkk.at

Mit freundlicher Unterstützung
durch Novo Nordisk Pharma GmbH Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 86

NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). Ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

NovoMix® 50 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). Ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 50 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

NovoMix® 70 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). Ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 70 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. *Changing Diabetes®*, *NovoMix®* und *FlexPen®* sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark.

BOTplus: ein denkbarer Weg in der Intensivierung der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes: Was sagt uns die All-to-Target-Studie?

Das progrediente Insulindefizit im Verlauf eines Typ-2-Diabetes [1] erfordert die Einleitung einer Insulinsubstitution zu den bereits eingesetzten oralen Blutzuckersenkern. Dabei hat sich inzwischen die BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie) als bestgeeignete Strategie etabliert [2]: Basalinsulin blockiert die hepatische Glukoseproduktion, senkt somit den Nüchternblutzucker, entlastet die Betazelle und stellt die körpereigene Insulinreserve für die Kontrolle der mahlzeitbezogenen Blutzuckerspitzen zur Verfügung [3]. Der Patient führt lediglich eine Blutzuckermessung (nüchtern) durch und erhöht oder reduziert die Insulindosis dementsprechend in kleinen Schritten (meistens 1–2 Einheiten) [4] in der nächstfolgenden, meist abendlichen Insulininjektion. Unter Basalinsulinen hat sich besonders Insulin-glargin (Lantus®) bewährt: Es hat eine längere Wirkdauer (bis zu 24 Stunden) [5] als die weitverbreiteten NPH-Insuline und kann somit nur einmal täglich verabreicht werden.

Die stabile Wirkkurve im Tagesverlauf reduziert die Häufigkeit der Unterzuckerung (besonders der nächtlichen!) im Vergleich zu NPH-Insulinen deutlich [6]. Darüber hinaus hat die Langzeitstudie ORIGIN [7] die Unbedenklichkeit des Einsatzes von Insulin glargin hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und Krebserkrankungen nachgewiesen. Bei einer minimalen Gewichtszunahme von +1,6 kg war Insulin glargin imstande, den Nüchternblutzucker über die gesamte Studiendauer von 6,2 Jahren auf 94 mg/dL zu halten. Die neuesten Analysen der ORIGIN-Daten zeigen außerdem einen zusätzlichen Benefit in der Senkung mikrovaskulärer diabetesbezogener Spätkomplikationen (Retinopathie und Nephropathie) [8] bei Patienten mit einem $HbA_{1c} > 6,4\%$, was die Wichtigkeit einer strikten Diabeteseinstellung bei kurzer Diabetesdauer unterstreicht: daher Insulin rechtzeitig!

Die Frage, wie das Insulinmanagement intensiviert werden soll, wenn trotz guter Nüchternblutzuckerwerte der HbA_{1c} allmählich steigt und eine prandiale Insulingabe notwendig erscheint, ist noch offen. Einen wesentlichen Beitrag in Beantwortung dieses Dilemmas liefert die recently publizierte All-to-Target-Studie [9].

Design

Randomisierte (1:1:1), multi-zentrische, offene Parallelgruppenvergleichsstudie mit

- 2× täglich NovoMix® 30 [Mischinsulin 30/70 Aspart/ Protamin-Aspart (PM – 2)]
- 1× täglich Insulin glargin (Lantus®) plus kein oder 1× Insulin glulisin (Apidra®) (G + 1)
- 1× täglich Insulin glargin plus bis zu 3× Insulin glulisin (G + 3): zusätzliche Injektion von Insulin glulisin alle 12 Wochen nach Ermessen des behandelnden Arztes

Beobachtungsdauer: 4 Wochen Run-In-Phase + 60 Wochen Behandlung

Patienten: 588 Typ-2 Diabetiker; Alter $54,1 \pm 10,12$ Jahre; Diabetesdauer $9,3 \pm 6,14$ Jahre; Vorbehandlung mit 2er oder 3er Kombination aus Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazon (maximale verträgliche Dosis) für mind. 3 Monate

Therapieschema: Beibehaltung von OADs (außer Sulfonylharnstoff), Patienten wurden in drei gleich große Gruppen aufgeteilt (PM – 2, G + 1 oder G + 3). Startdosis für Mischinsulin und Insulin glargin 10 U/Tag, wöchentliche

Tabelle 1: Ergebnisse: Sekundäre Endpunkte – Übersicht (mITT* Population) (© Sanofi, mod. nach [9])

Endpunkt (nach 60 Wochen bzw. LOCF ¹)	PM-2 n = 191	G+1 n = 189	G+3 n = 191	p-Wert	
				PM-2 vs. G+1	PM-2 vs. G+3
Abbruchrate (%)	27	23	20	0,291	0,072
NBZ (mmol/l)	$7,9 \pm 3,6$	$6,7 \pm 3,2$	$6,8 \pm 3,0$	0,0005	0,0002
Δ NBZ (mmol/l)	$-3,4 \pm 4,0$	$-4,4 \pm 4,1$	$-4,8 \pm 5,0$	0,0005	0,0002
HbA_{1c} (%)	$7,5 \pm 1,63$	$7,2 \pm 1,62$	$7,2 \pm 1,29$	ns	< 0,01
HbA_{1c} Reduktion (%)	$-2,0 \pm 0,12$	$-2,3 \pm 0,12$	$-2,4 \pm 0,12$	0,059	0,0056
Zielwerterreichung $HbA_{1c} < 7,0\%$ (%)	39	49	45	0,025	0,0309
Insulindosis (U/kg/Tag)	$1,04 \pm 0,66$	$0,92 \pm 0,47$	$1,05 \pm 0,73$	ns	ns
Insulindosis (U/Tag)	$110 \pm 82,3$	$93 \pm 54,1$	$109 \pm 81,5$	ns	ns
Δ Körpergewicht (kg)	$6,4 \pm 6,9$	$5,0 \pm 6,5^{\#}$	$6,8 \pm 7,6^{\#}$	ns	ns
Hypoglykämien < 2,8 mmol/l (Event/Pat.-Jahr)	$1,9 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	< 0,0001	0,0001
Hypoglykämien < 2,8 mmol/l (Inzidenz adjustiert, %)	$45,9 \pm 0,3$	$32,6 \pm 4,0$	$31,5 \pm 4,0$	0,0087	0,0045
Unerwünschte Ereignisse (%)	79,4	79,9	72,7	ns	ns
Schwerwiegende UEse (%)	10,8	12,4	11,9	ns	ns

n, Anzahl; NBZ, Nüchternblutzucker; ns, nicht signifikant; UE, unerwünschtes Ereignis; ¹Last Observation Carried Forward = Verwendung des letzten von einem Patienten vorliegenden Werts für Endauswertung; [#]G+1 vs. G+2, p = 0,024

* Modifizierte Intention-to-Treat = alle randomisierten Studienteilnehmer mit Daten vor sowie nach Baseline

Titration (Zielwert NBZ < 100 mg/dL, bzw. < 5,6 mmol/l), Startdosis für Insulin glulisin 6 U/Tag (entsprechende Reduzierung der Insulin glargin-Dosis).

Ergebnisse (primäre Endpunkte) (Tabelle 1)

- Insulin glargin plus bis zu 1x Insulin glulisin (G + 1) ist 2x täglich Mischinsulin (PM – 2) hinsichtlich HbA_{1c} -Reduzierung nicht unterlegen (PP^1 Population). Durchschnittliche Differenz (s.e.) -0,34 (0,160), 99,75 % KI: -0,82 bis 0,15; $p = 0,0359$
- Insulin glargin plus bis zu 3x Insulin glulisin (G + 3) ist 2x täglich Mischinsulin (PM – 2) hinsichtlich Erreichen eines $HbA_{1c} < 7\%$ nach 60 Wochen überlegen (ITT² Population): 44,1 % (86/195) vs. 38,1 % (75/197), OR 1,66; 92,25 % KI: (1,04) > 1 ($p = 0,031$)

Insulinintensivierung und Injektionsanzahl

PM – 2-Gruppe: 100 % (191/191) 2 Injektionen täglich

G + 1-Gruppe: am Endpunkt 25 % (48/189) nur Insulin glargin (1 Injektion täglich), 75 % (141/189) Insulin glargin plus 1x Insulin glulisin verwendet

G + 3-Gruppe: am Endpunkt 38 % (72/191) nur Insulin glargin, 23 % (45/191 +1x Insulin glulisin), 21 %

¹Per-Protokoll = Studienteilnehmer ohne schwere Protokollverstöße sowie Baseline- und HbA_{1c} nach 60 Wochen Behandlung

²Intention-to-Treat = alle randomisierten Studienteilnehmer

(40/191 +2x Insulin glulisin) und 18 % (34/191 +3x Insulin glulisin)

Zusammenfassung

Vergleichbare glykämische Kontrolle in allen Gruppen (Endpunkt- HbA_{1c} $7,5 \pm 1,29$, $7,2 \pm 1,62$ und $7,2 \pm 1,63\%$ in G+1, G+3 bzw. PM-2); NBZ signifikant besser unter Insulin glargin.

Insulin glargin plus bis zu 3x Insulin glulisin ist Mischinsulin leicht überlegen in Bezug auf Erreichen eines $HbA_{1c} < 7,0\%$ in 60 Wochen.

Signifikant weniger Hypoglykämien mit Plasmaglukose < 2,8 mmol/l (50,4 mg/dL) im Vergleich zu Mischinsulin (1,9 vs. 0,8 und 0,9 Events/Patientenjahr, $p \leq 0,0001$).

Abbruchrate geringfügig niedriger in der G + 1- und G + 2-Gruppe im Vergleich zu Mischinsulin (23% bzw. 20% vs. 27%).

Fazit

Eine Basalinsulin-basierende Therapie mit der Option, nach Bedarf prandiales Insulin hinzuzufügen, ist bei Patienten, die oral austherapiert sind, hinsichtlich der glykämischen Einstellung genauso effektiv wie zweimal täglich verabreichtes Mischinsulin, aber mit weniger Hypoglykämien. Die Mehrzahl der Patienten wurde erfolgreich mit einer einzigen zusätzlichen Insulin glulisin-Injektion zur Hauptmahlzeit in der Kombination mit 1x täglicher Insulin glargin-Gabe therapiert.

Literatur:

1. Matthews DR et al. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998; 15: 297–303.
2. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–96.
3. Pennartz C et al. Chronic reduction of fasting glycemia with insulin glargine improves first- and second-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2048–53.
4. Fritsche A et al. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 952–9.
5. Lantus: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand der Information: Dezember 2013.
6. Home PD et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 772–9.
7. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
8. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia* 2014; 57: 1325–31.
9. Riddle MC et al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 396–402.

Weitere Informationen:

Dr. Roman Mihaljevic
Sanofi Österreich
A-1220 Wien, Saturntower,
Leonard-Bernstein-Str. 10
E-mail: roman.mihaljevic@sanofi.com

EDGE-Studie mit über 45.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes belegt den Nutzen von Galvus® und Eucreas® in der täglichen Praxis

Die weltweite EDGE-Studie [1] zeigt unter Alltagsbedingungen:

- **Vildagliptin bringt als Kombinationspartner zu einem bestehenden Antidiabetikum bei Typ-2-Diabetikern eine HbA_{1c} -Senkung um 1,1 Prozentpunkte.**
- **Mit Vildagliptin als zweites orales Antidiabetikum erreichen mehr Patienten eine verbesserte Stoffwechseleinstellung ohne Nebenwirkungen als mit einer Dualtherapie ohne DPP-4-Hemmer.**

Um den HbA_{1c} -Wert so lange wie möglich im Zielbereich zu halten, benötigen die meisten Typ-2-Diabetiker eine anti-diabetische Kombinationstherapie. Die Wahl der Kombinationspartner zu Metformin wird in den aktuellen Guidelines der ADA [2] weitgehend freigestellt. Auch klinische Studien liefern nur wenige Anhaltspunkte für eine vergleichende Bewertung verschiedener Kombinationstherapien.

Den Nutzen von Galvus® (Vildagliptin) als Kombinationspartner zu einem bestehenden oralen Antidiabetikum sowie der Fixkombination Eucreas® (Vildagliptin/Metformin) im Vergleich zu einer DPP-4-freien Dualtherapie belegt die EDGE-Studie (Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin) mit weltweit 45.868 Typ-2-Diabetikern über 12 Monate. Die Kohortenstudie unter „Real Life“-Bedingungen zeigt, dass von einer Kombination mit Vildagliptin mehr Patienten profitieren als von einer Dualkombination anderer Antidiabetika.

Höhere nebenwirkungsfreie Effektivität

Die EDGE-Studie ist eine der größten internationalen Observationsstudien auf dem Gebiet des Typ-2-Diabetes. An ihr nahmen auch 22 österreichische Zentren teil. Sie liefert Ärzten und Patienten Erkenntnisse zur Anwendung von Galvus® und Eucreas® unter Alltagsbedingungen.



Verglichen wurde eine Vildagliptin-basierte Dualtherapie mit einer DPP-4-freien Dualtherapie nach Ermessen der teilnehmenden Ärzte. Erlaubt waren Sulfonylharnstoffe, Glitazone, Glinide, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren und Metformin, ausgeschlossen waren neben DPP-4-Hemmern auch GLP-1-Mimetika bzw. -Analoga. Die Untersuchung zielte auf einen Vergleich der nebenwirkungsfreien Effektivität der beiden Therapiestrategien ab.

Der primäre Endpunkt war definiert als – Ansprechen auf die Therapie (HbA_{1c} -Senkung > 0,3 %)

UND

- KEINE peripheren Ödeme UND
- KEINE Hypoglykämien UND
- KEIN Abbruch wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen UND
- KEINE signifikante Gewichtszunahme (> 5 %).

Sekundäre Sicherheitsendpunkte waren unter anderem Mortalität und unerwünschte Ereignisse. Die mit Abstand am häufigsten gewählten Kombinationen waren Metformin/Vildagliptin (n = 24.854) und Metformin/Sulfonylharnstoff (n = 10.858).

Vildagliptin-basierte Kombinations-therapie überlegen

Mit der Vildagliptin-basierten Kombinationstherapie erreichten nach 12 Monaten mit 55,4 % signifikant mehr Typ-2-Diabetiker das primäre Therapieziel als unter einer DPP-4-Hemmer-freien Dualkombination (51,3 %; $p < 0,001$).

Legt man die Latte in Bezug auf die Gewichtszunahme etwas höher und betrachtet jene Patienten, die das Therapieziel erreichten, ohne ≥ 3 % an Gewicht zuzulegen, ist der Unterschied zwischen dem Vildagliptin-Kollektiv und der Kontrollgruppe noch größer (53,7 % vs. 46,9 %; $p < 0,001$). Der Vorteil der Vildagliptin-Kombinationen war sowohl gegenüber Kombinationen mit Alpha-Glukosidase-Inhibitoren als

auch Sulfonylharnstoffen, Metformin und Glitazonen statistisch signifikant.

Eine deutliche Überlegenheit von Vildagliptin als Kombinationspartner zeigt sich auch, wenn als Maßstab ein $HbA_{1c} < 7,0$ % ohne Gewichtszunahme ≥ 3 % und ohne Hypoglykämien angelegt wird. Dieses Ziel erreichten 35,1 % der Patienten unter einem Regime mit Vildagliptin, aber nur 23,2 % der Patienten unter einer DPP-4-Hemmer-freien Dualkombination ($p < 0,001$).

Die durchschnittliche HbA_{1c} -Senkung zu Studienende lag in der Vildagliptin-Gruppe bei 1,1 Prozentpunkten im Vergleich zu 0,99 Prozentpunkten im Vergleichskollektiv.

Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Vergleichsgruppen ähnlich häufig (Vildagliptin-Gruppe: 5,3 %, Kontrollgruppe: 5,7 %; schwere unerwünschte Ereignisse: 0,63 % vs. 0,42 %). Gesicherte Hypoglykämien waren unter Metformin/Vildagliptin deutlich seltener als unter Metformin/Sulfonylharnstoff.

Verspätete Therapieintensivierung

Die EDGE-Studie liefert noch eine wichtige Erkenntnis: Die Therapieintensivierung erfolgt bei Typ-2-Diabetikern in der Praxis später als in Leitlinien empfohlen. Diese sehen eine Kombinationstherapie vor, wenn ein HbA_{1c} -Wert von $> 7,0$ % für drei Monate überschritten wird [2]. Tatsächlich warten viele Ärzte mit der zusätzlichen Verabreichung eines oralen Antidiabetikums, bis der HbA_{1c} über 8,0 % gestiegen ist. Europäische Ärzte stellten die von ihnen betreuten Typ-2-Diabetiker im Durchschnitt erst bei einem HbA_{1c} von 7,9 % auf eine Kombinationstherapie ein.

Literatur:

1. Mathieu C, Barnett AH, Brath H et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). Int J Clin Pract 2013; 67: 947–56.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): S14–8.

Fachkurzinformation siehe Seite 101

Weitere Informationen:

Novartis Pharma

A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw Weg 17

Tel.: 01/86657-0

E-mail: novartis.austria@novartis.com

Die richtige Lösung

AT1401168735 Datum der Erstellung: 01/2014 Fachinformation siehe Seite 109



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