

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

LDL das böse, HDL das gute Fett
D. Steffens, et al.

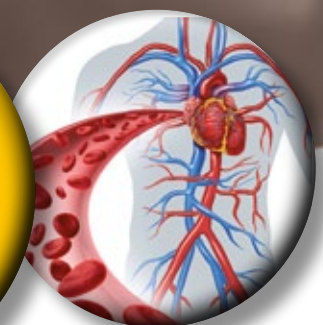
Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation
in der Hypertonietherapie und darüber hinaus –
Erfahrungen aus Berlin
D. Sinning, et al.

RUBRIKEN
Der Schilddrüsenfall: Alkoholablation zystischer Schilddrüsenknoten
H. Dobnig

Ein Hormon stellt sich vor: Sklerostin
K. Amrein

Projektbericht: Aufbau eines österreichischen
„Diverse Sex Development“- (DSD-) Kompetenznetzwerks –
Ein Projekt der APEDÖ
S. Riedl

News-Screen
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran



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	121
A. Luger	
LDL das böse, HDL das gute Fett	123
D. Steffens, P. Bramlage, U. Rauch-Kröhnert	
Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation in der Hypertonietherapie und darüber hinaus – Erfahrungen aus Berlin	130
D. Sinning, S. Rombach, H. P. Schultheiss, M. Gross	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Alkoholablation zystischer Schilddrüsenknoten	136
H. Dobnig	
Ein Hormon stellt sich vor	
Sklerostin	142
K. Amrein	
Projektbericht	
Aufbau eines österreichischen „Diverse Sex Development“- (DSD-) Kompetenznetzwerks – Ein Projekt der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ)	144
S. Riedl	
News-Screen	146
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran	
Pharma-News	150
Impressum	148

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. eatcute/shutterstock.com. **2.** H. Dobnig, S. 137, Abbildung 2: Die Alkoholablation wird mit einem Biopsieaufsatz durchgeführt, der die Führung der Nadel in der Ultraschallebene des Schallkopfes gewährleistet und dabei einen stufenlosen Neigungswinkel der Nadel erlaubt. **3.** Palau/shutterstock.com. **4.** Lightspring/shutterstock.com

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien

“ Ich bin immer aktiv und kein Tag gleicht dem anderen. Ich brauche ein Mahlzeiteninsulin, das so flexibel ist wie ich. ”

NovoRapid® is...

myTYPE

For control on the go

Von Novo Nordisk – seit 90 Jahren der Diabetes-Behandlung verpflichtet

Erwiesenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil*

Für Menschen mit einem abwechslungsreichen Lebensstil

Verfügbar im NovoPen® 5 mit Erinnerungsfunktion

* Fachinformation NovoRapid® (Stand 11/2013)

Fachkurzinformation:

NovoRapid® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. **NovoRapid® Penfill®** 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. **NovoRapid® FlexPen®** 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone / 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, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 11/2013. **Weitere Angaben** zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, Öppling 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. NovoRapid® und Changing Diabetes® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 1419401HCPNR



changing
diabetes®

Wir bei 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.

NovoRapid®
(insulin aspart)

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen ein neues Heft des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* vorlegen zu können, in dem wieder ausgewählte Kapitel unseres Fachgebietes näher beleuchtet werden.

Im ersten Beitrag behandeln **Dr. David Steffens** und Mitarbeiter die Diagnose und Therapie der Hypercholesterinämie, wobei etablierte und innovative Therapieansätze zusammengefasst werden.

Daran anschließend präsentieren **Dr. David Sinning** und Mitarbeiter die Erfahrungen mit der renalen Sympathikusdenervation an ihrem Zentrum und liefern so einen weiteren Beitrag zu einem innovativen Therapieansatz bei der Behandlung der Hypertonie. Die Effizienz dieses Eingriffs wurde u. a. durch eine Anfang dieses Jahres publizierte und in der letzten Ausgabe in der Rubrik „News-Screen“ besprochene Arbeit infrage gestellt. Hier wird eine positivere Bilanz gezogen. Die Herausforderung für den weiteren Einsatz dieses Verfahrens wird wohl die Identifizierung geeigneter Patienten, die von dem Eingriff profitieren, darstellen.

In der Rubrik „Der Schilddrüsenfall“ berichtet **Prof. Dr. Harald Dobnig** über seine Erfahrungen mit der Alkoholablation von Zysten und zystischen Knoten der Schilddrüse. Mit diesem minimal-invasiven und offenbar nebenwirkungsarmen Eingriff kann manchen Patienten eine Operation erspart werden.

Ass.-Prof. PD Dr. Karin Amrein, MSc, bespricht in der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ die pathophysiologische Bedeutung von Sklerostin im Knochenstoffwechsel und betrachtet dabei kritisch dessen Bedeutung als Biomarker sowie erste Daten zum Effekt von Sklerostin-Antikörpern bei der Therapie der Osteoporose.

OA Dr. Stefan Riedl berichtet in der Folge vom Aufbau eines österreichischen „Diverse Sex Development“- (DSD-) Kompetenznetzwerks, das dazu beitragen soll, die komplexe Problematik der Geschlechtszuweisung, indizierte operative Eingriffe sowie den am besten geeigneten Zeitpunkt zu deren Durchführung durch Zusammenwirken der zahlreichen in diesen Prozess involvierten Spezialisten zum Wohl der betroffenen Patienten zu regeln.

Im „News-Screen“ besprechen **Prof. Dr. Amir Kurtaran** und **Dr. Brigitte Schmoll-Hauer** 3 rezent publizierte Studien zum Einfluss von subklinischen oder manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen auf Mortalität, kognitive Funktionen und Lebensqualität.

Ich hoffe, dass Sie auch dieses Mal wiederum etwas für Sie Interessantes und Relevantes finden können, und verbleibe

Mit den besten Grüßen,

Ihr



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

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. UKPDS33. 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

LDL das böse, HDL das gute Fett

D. Steffens¹, P. Bramlage², U. Rauch-Kröhnert¹

Kurzfassung: Ein LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Spiegel oberhalb einer Konzentration von 70 mg/dl ist mit einem stetig steigenden kardiovaskulären Risiko verbunden. Dies gilt sowohl für Gesunde als auch für Patienten mit angeborenen Cholesterinstoffwechselstörungen und für Dyslipidämien bei Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom. Zahlreiche Studien bestätigen die Bedeutung einer LDL-C-Senkung für die Verringerung des kardiovaskulären Risikos. Allerdings werden häufig selbst durch Therapie mit hochpotenten Statinen und Kombinationstherapien die von den Leitlinien geforderten LDL-Zielwerte nicht erreicht.

Die Bedeutung des HDL-C zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos ist gut etabliert. Allerdings wurde der protektive Effekt einer pharmakologischen Erhöhung des HDL-Spiegels zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bisher nicht nachgewiesen.

Neue hochpotente Therapeutika werden derzeit in Phase-III-Studien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Therapie von Dyslipo-

proteinämien untersucht. Sie erreichen eine LDL-C-Senkung bzw. HDL-C-Erhöhung und könnten sich bei Patienten mit persistierend hohen LDL-C-Werten trotz ausdosierter Statintherapie zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bewähren.

Der Artikel fasst den aktuellen Kenntnisstand zum LDL- und HDL-Cholesterin inklusive der etablierten und innovativen Therapieansätze zusammen.

Schlüsselwörter: LDL, LDL-C, HDL, Cholesterin, Statine, Dyslipidämie, CETP-Hemmer

Abstract: The Good Fat LDL and the Bad Fat HDL. An LDL cholesterol level above a concentration of 70 mg/dl is associated with a proportionally elevated cardiovascular risk. This holds both for healthy people and for patients with hereditary cholesterol metabolism disorders or dyslipidemia in diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. Numerous studies have demonstrated the importance of lowering LDL cholesterol, in order to decrease cardiovascular risk. None-

theless, the target levels of LDL recommended by guidelines are often not reached, even with therapy with highly potent statins or combination therapies. The importance of HDL cholesterol for the evaluation of cardiovascular risk is well-established. Nonetheless, pharmacologically raising the HDL level has not shown a protective effect for decreasing cardiovascular risk. New highly-potent medications are currently being investigated in phase III clinical trials to assess their efficacy and safety in the context of therapies of dyslipoproteinemias. They achieve a decrease of LDL cholesterol and an increase of HDL cholesterol, and they have been able to show their worth for patients with persistently elevated LDL levels despite maximal dose statin therapy. This article summarizes the current state of knowledge about LDL and HDL cholesterol, including established and innovative therapeutic approaches. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (4): 123–9.**

Key words: LDL, HDL, cholesterol, statins, dyslipidemia, CETP-inhibitors

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen unter den nichtübertragbaren Krankheiten weltweit die führende Todesursache dar [1]. Sie verursachen jedes Jahr > 4 Millionen Todesfälle in Europa [2]. Bis 2030 werden weltweit jährlich fast 23,3 Millionen Menschen vor allem an Herzerkrankungen und Schlaganfällen versterben [3]. Erhöhte LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Spiegel stellen eine der wesentlichen Ursachen einer kardiovaskulären Risikoerhöhung dar [4], die sich gegenüber anderen Risikofaktoren durch ihre gute therapeutische Zugänglichkeit auszeichnen. Eine aggressive LDL-senkende Therapie – besonders mit Statinen – senkt das kardiovaskuläre Risiko nachweislich mit einem linearen Verhältnis zwischen dem Ausmaß der erreichten LDL-C-Senkung und der Risikoreduktion [5].

Trotz breiter Anwendung von Statinen bleiben jedoch sowohl die therapeutisch erreichten LDL-C-Senkungen als auch die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisraten unzureichend. Ursachen dafür sind unter anderem im Nebenwirkungsprofil der Statine zu sehen, welche eine hohe Dosierung häufig limitieren. Neue Therapieansätze werden deshalb intensiv untersucht. Sie setzen ergänzend zur LDL-C-Senkung mittels Statin an anderen Targets des Cholesterinstoffwechsels an, z. B. am HDL-Cholesterin.

Bekannt ist, dass ein erniedrigter HDL-C-Spiegel einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [6, 7]. Höhere HDL-C-Spiegel sind umgekehrt mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko assoziiert [8, 9]. Bislang fehlen jedoch Endpunktstudien, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch therapeutische Erhöhung des HDL-C-Spiegels nachweisen. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über den Stand der Wissenschaft zum LDL- und HDL-Cholesterin unter besonderer Berücksichtigung innovativer Therapieansätze.

■ Klassifikation von Hypercholesterinämien

Man unterscheidet primäre Hypercholesterinämien (LDL-C erhöht) von gemischten Hyperlipidämien (familiäre Dysbetaloproteinämie und familiäre kombinierte Hyperlipidämie). Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie weisen lebenslang hohe LDL-C-Spiegel auf und sind besonders gefährdet, frühzeitig eine koronare Herzkrankheit (KHK) zu entwickeln [10].

Davon abzugrenzen sind Patienten mit atherogener Dyslipoproteinämie bei Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom. Diese Patienten zeichnen sich durch Hypertriglyceridämie, erhöhtes Apolipoprotein A-I, erhöhtes Small-dense-LDL-C bei gleichzeitig vermindertem Non-HDL-C und Apolipoprotein B sowie klinisch typisch erhöhtem Taillenumfang aus (Abb. 1).

■ Lipidscreening

Die Erstellung eines Lipidprofils zur Evaluation des individuellen Gesamtrisikos ist nach den aktuellen europäischen Leit-

Eingelangt am 30. April 2014; angenommen am 2. Juni 2014

Aus der ¹Medizinischen Klinik II – Kardiologie und Pulmologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin; dem ²Institut für Pharmakologie und präventive Medizin, Mahlow, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ursula Rauch-Kröhnert, Medizinische Klinik II – Kardiologie und Pulmologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, D-12203 Berlin, Hindenburgdamm 30; E-Mail: ursula.rauch@charite.de

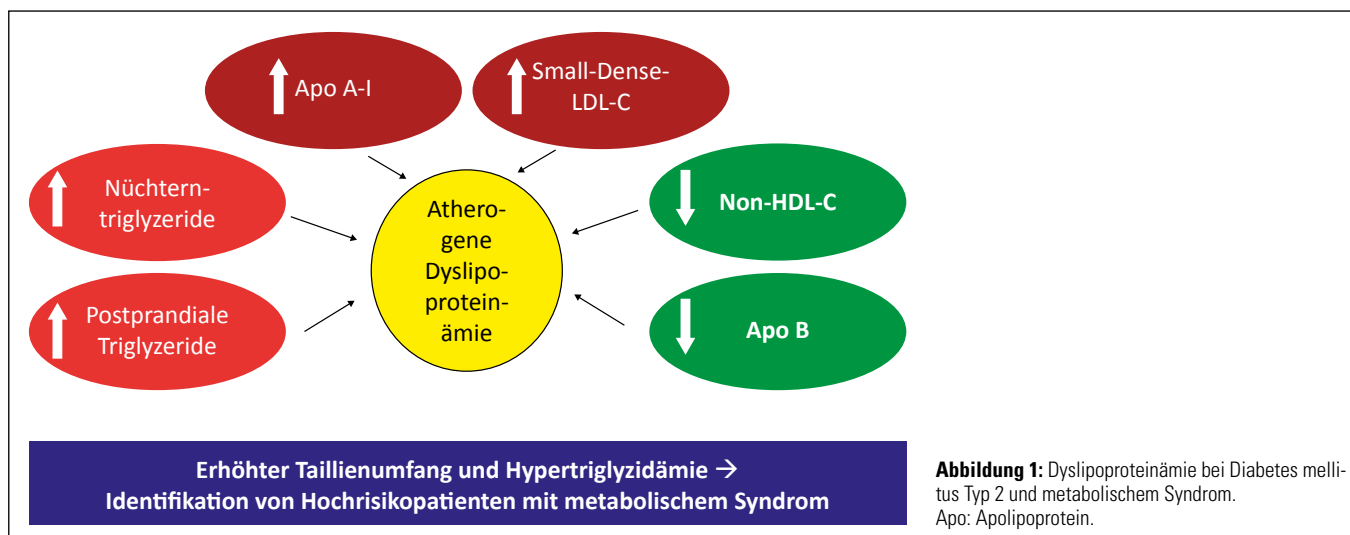


Abbildung 1: Dyslipoproteinämie bei Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom. Apo: Apolipoprotein.

linien zu Dyslipidämien (2011) mit einer Klasse-IC-Empfehlung angezeigt bei allen Patienten mit

- bereits aufgetretener kardiovaskulärer Erkrankung,
- Typ-2-Diabetes,
- positiver Familienanamnese für eine vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankung,
- familiärer Dyslipidämie,
- Bluthochdruck,
- chronischer Nierenerkrankung,
- chronisch entzündlicher Erkrankung und
- im Rahmen der Prävention bei gesunden Rauchern und Personen mit einem BMI > 30 kg/m² oder einem erhöhten Taillenumfang (> 94 cm für Männer, > 80 cm für Frauen) [11, 12].

Die Deutsche Lipid-Liga empfiehlt darüber hinaus ein Screening bei Gesunden ohne Risikofaktoren und mit negativer Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung als Erstbestimmung des Gesamtcholesterins ab dem 10. Lebensjahr bzw. als Vorsorgeleistung ab dem 35. Lebensjahr. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wird die Kontrolle von TC, LDL-C und HDL-C sowie der Triglyzeridkonzentration (TG) alle 2 Jahre empfohlen, ebenso bei Änderungen der Lebensumstände wie Gewichtszunahme, Eintritt in die Menopause, Rauchen

und Auftreten einer Hypertonie. Eine Hypertriglyzeridämie stellt einen unabhängigen, aber etwas schwächeren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar als LDL-C [13].

Bei positiver Familienanamnese für eine frühzeitige Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung (Männer vor dem 55. Lebensjahr, Frauen vor dem 65. Lebensjahr) kann eine Bestimmung von Lipoprotein(a) erwogen werden. Erhöhte Konzentrationen sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Allerdings fehlen robuste Studiendaten, die eine Reduktion des Risikos durch eine Lp(a)-Senkung belegen [14].

Apolipoprotein B (ApoB) stellt das wesentliche Apoprotein der atherogenen Lipoproteine dar. Es scheint kein eigenständiger atherogener Marker zu sein, sondern das kardiovaskuläre Risiko ähnlich wie LDL-C zu reflektieren, jedoch mit geringerer Neigung zu Labormesswertfehlern, z. B. durch eine Hypertriglyzeridämie, als LDL-C.

■ Zielwerte in der Lipidtherapie

Sowohl für gesunde Personen ohne erhöhte Cholesterinspiegel als auch für Patienten mit Hypercholesterinämie und bei

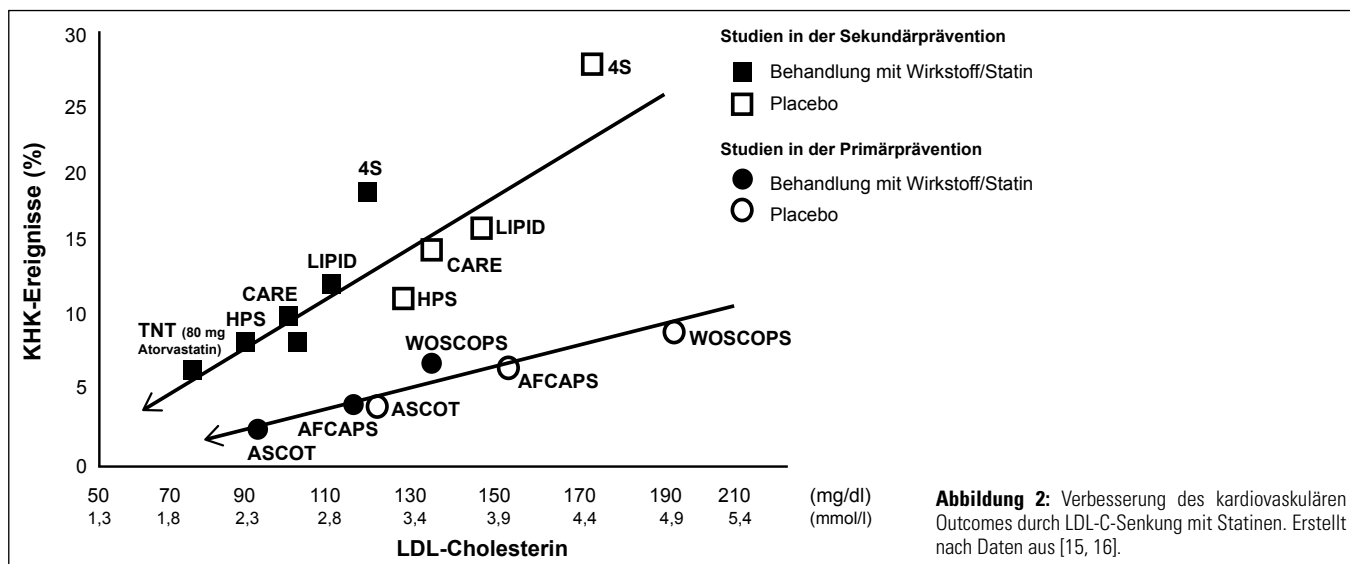


Tabelle 1: Zielwerte der Lipid-Therapie in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko. (Erstellt nach Daten aus [11]).

	Sehr hohes kardio- vaskuläres Risiko	Hohes kardiovasku- läres Risiko
LDL-C	< 1,8 mmol/l (70 mg/dl) oder ≥ 50 % LDL- Reduktion	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Non-HDL-C	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 3,3 mmol/l (130 mg/dl)
Apolipoprotein B	< 80 mg/dl	< 110 mg/dl

Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, Diabetes oder koronarer Herzkrankheit wurde eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse bei Senkung des LDL-Cholesterins nachgewiesen (Abb. 2) [15, 16].

Die europäischen und amerikanischen Leitlinien differieren in ihren Empfehlungen zu den LDL-Zielwerten. Während die amerikanischen Leitlinien mit dem Hinweis auf fehlende Zielwerttitration und Standarddosierungen in allen großen randomisierten Cholesterinstudien keine Empfehlungen für LDL-C-Zielwerte geben, haben die europäischen Leitlinien ihre zielwertbasierte Strategie beibehalten. Dies bedeutet für Patienten mit einem hohen Risiko ein Ziel-LDL-C von < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) und bei sehr hohem Risiko von < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l; Tab. 1). Die Kriterien der Risikoeinstufung sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Für alle übrigen Patienten richtet sich die Risikoeinstufung im Wesentlichen nach dem individuellen Punktwert im so genannten SCORE- („Systematic Coronary Risk Estimation“-) Risikokalkulator, der das 10-Jahres-Risiko eines ersten, tödlichen atherosklerotischen Ereignisses eines klinisch gesunden Men-

Tabelle 2: Kriterien der Risikoeinstufung. (Adaptiert nach [11]).**A: Sehr hohes Risiko**

- Bekannte, dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung
- Koronare Herzkrankheit
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (mit wenigstens einem kardiovaskulären Risikofaktor) oder Endorganschaden (Mikroalbuminurie 30–300 mg/24 h)
- Schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/Min/1,73 m²)
- SCORE > 10 %

B: Hohes Risiko

- Stark erhöhter einzelner Risikofaktor
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne weiteren kardiovaskulären Risikofaktor/Endorganschaden
- Mäßige Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/Min/1,73 m²)
- SCORE > 5 % bis < 10 %

C: Moderates Risiko

- SCORE > 1 % bis < 5 %

D: Niedriges Risiko

- SCORE < 1 %

SCORE: „Systematic Coronary Risk Estimation“-Risikokalkulator

schen schätzt. Der Kalkulator ist für Hoch- und Niedrigrisiko-Regionen Europas erstellt worden, Österreich und Deutschland gelten als Hochrisiko-Regionen. In die Kalkulation gehen folgende Kriterien ein: Geschlecht, Nikotinabusus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin. Zusätzlich kann der HDL-Wert in die Risikoschätzung integriert werden (Abb. 3). Bei einem SCORE > 5 liegt ein erhöhtes Risiko vor. Das Gesamtrisiko für jegliche kardiovaskuläre Ereignisse, d. h. die Summe aus tödlichen und nichttödlichen Ereignissen, erhält man durch Multiplikation des SCORE-Ergebnisses mit „3“ bei Männern, bei Frauen mit etwas mehr und bei Älteren mit etwas weniger.

a

**Abbildung
siehe Printversion**

b

**Abbildung
siehe Printversion**

Abbildung 3: SCORE-Risikokalkulator des 10-Jahres-Risikos eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses bei klinisch gesunden **(a)** Frauen und **(b)** Männern aus europäischen Hochrisikopopulationen mit Berücksichtigung des HDL-C-Spiegels. Translated reprint from [11] with permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.

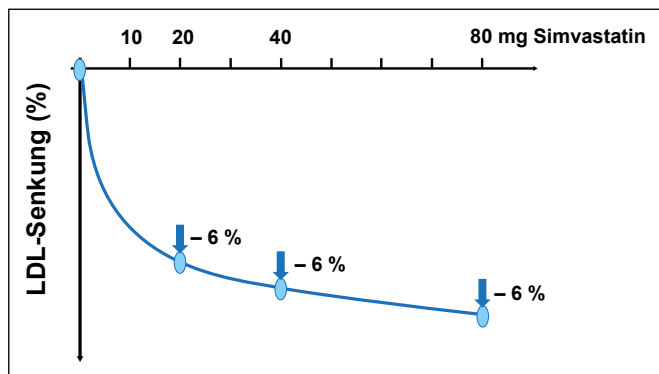


Abbildung 4: Limitierte Wirkung der Dosissteigerung bei Statin-Gabe. Erstellt nach Daten aus [18].

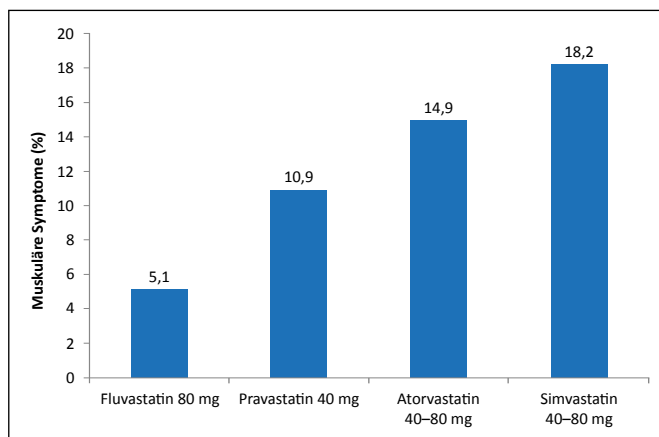


Abbildung 5: Muskuläre Symptome bei hochdosierter Statintherapie. Erstellt nach Daten aus [22].

■ Bedeutung der therapeutischen Senkung des LDL-C

Statine sind Mittel der ersten Wahl zur Senkung des LDL-C. Mit jeder Senkung des LDL-C-Wertes um 1 mmol/l (39 mg/dl) verringern Statine das relative Risiko eines schweren vaskulären Ereignisses um etwa 22 % pro Jahr [5]. Um die Progression atheromatöser Plaques zu stoppen, ist eine Reduktion des LDL-C um mindestens 50 % erforderlich. Dies kann mithilfe einer Monotherapie nur mit hochdosierten Statinen erreicht werden [17, 18]. Die Wirkungssteigerung mit zunehmender Dosiserhöhung ist jedoch limitiert. Eine Verdopplung der Dosis oberhalb der Standarddosis erzielt eine jeweils um 6 % erhöhte Cholesterinsenkung (Abb. 4) [20]. Allerdings steigt auch proportional zur Dosis die Rate an Nebenwirkungen, insbesondere an Myopathien, welche die Dosisausschöpfung limitieren (Abb. 5) [21, 22]. Bei LDL-C-Werten > 70 mg/dl schreitet die Atherosklerose weiter fort, bei Werten darunter beginnt die Plaqueregression [2].

Zusätzliche pleiotrope Effekte der Statine sind nachgewiesen worden, u. a. die Verstärkung einer Clopidogrel-induzierten Plättchenaggregationshemmung bei Patienten mit KHK [23]. Darüber hinaus reduzieren Statine in höheren Dosierungen die Konzentrationen an plasmatisch zirkulierenden proinflammatorischen Zytokinen, welche cholesterinunabhängige Mediatoren der Plättchenaktivierung und Atheroskleroseprogression darstellen [24].

Nach Ergebnissen gepoolter Daten aus 5 großen deutschen Querschnittserhebungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie (TC/HDL-Ratio ≥ 5) erreicht nur ein geringer Prozentsatz der Patienten die empfohlenen LDL-C-Zielwerte. Bei einem Zielwert < 70 mg/dl sind dies nur ca. 24 %, bei < 100 mg/dl bis zu 80 % der Patienten. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ist die Zielwerterreichung bei ca. 20 % noch geringer [20, 25, 26].

Patienten mit mangelhafter Zielwerterreichung trotz Standardtherapie sollten eine Kombinationstherapie erhalten, um das fortbestehende kardiovaskuläre Risiko weiter zu senken [27–30]. Hierfür stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung:

- Bei begleitender Hypertriglyzeridämie ist die Gabe eines Fibrates und/oder von Omega-3-Fettsäuren ($\Omega 3$ FS) indiziert.
- Bei gemischter Hyperlipoproteinämie bzw. LDL-Hypercholesterinämie ist die Kombinationstherapie mit Omega-3-Fettsäuren, Ezetimib oder Colesevelam jener mit Fibraten vorzuziehen, vor allem wegen der Potenzierung möglicher myotoxischer Nebenwirkungen in der Kombination beider Substanzgruppen [11].
- Sollte auch mittels Kombinationstherapie der LDL-Zielwert nicht erreicht werden, muss die Indikation für eine Lipidapherese geprüft werden.

■ Neue Therapieansätze zur LDL-Senkung

Antikörper gegen PCSK9

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) ist ein natürlich vorhandenes Protein. Eine PCSK9-Bindung an den LDL-Rezeptor resultiert in einem Abbau des LDL-Rezeptors (Abb. 6). Dadurch stehen weniger LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzelle zur Verfügung. Diese fehlen, um den Überschuss an LDL-C aus dem Plasma zu entfernen [32–35]. Wirkungsverstärkende Gain-of-function-Mutationen von PCSK9 zeichnen für autosomal-dominante Formen einer Hypercholesterinämie verantwortlich. Wirkungsabschwächende Loss-of-function-Mutationen sind mit niedrigen Cholesterinwerten und reduzierten Raten an koronarer Herzkrankheit assoziiert. Eine PCSK9-Hemmung scheint deshalb eine sinnvolle therapeutische Strategie zur LDL-C-Senkung darzustellen.

Monoklonale Antikörper wurden in Phase-II-Studien erfolgreich zur Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor untersucht [36]. Bei guter Verträglichkeit reduzierten die beiden am weitesten entwickelten Antikörper Alirocumab und Evolocumab das LDL-C um bis zu 70 % bei Patienten mit angeborenen und erworbenen Hypercholesterinämien mit und ohne Statin-Basistherapie [37]. Die kombinierte Gabe mit einem Statin erscheint besonders sinnvoll, da Statine die Konzentration von PCSK9 hochregulieren.

Ein anderer Antikörper, AMG145 (Amgen, USA), reduzierte in der RUTHERFORD-Studie in der niedrigeren Dosis von 350 mg bei 70 % der Patienten das LDL-C auf < 100 mg/dl (bzw. 44 % < 79 mg/dl). Die höhere Antikörperdosis von 420 mg reduzierte bei 89 % der Patienten das LDL-C auf < 100 mg/dl (bzw. 65 % < 70 mg/dl) [38]. In der LAPLACE-TIMI-57-Studie wurden verschiedene AMG145-Dosierungen

und Dosisregimes (Verabreichung alle 2 oder 4 Wochen) untersucht. Das LDL-C konnte dosis- und regimeabhängig um 41–66 % reduziert werden, ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl wurde bei 94 % der Patienten mit 140 mg alle 2 Wochen erreicht [39].

Ein anderer PCSK9-Antikörper, SAR236553/REGN727 (Regeneron, USA; Sanofi, Frankreich), erreichte bei allen Patienten eine LDL-C-Senkung < 100 mg/dl nach 8 Wochen Therapie und bei 90/97 % ein LDL-C < 70 mg/dl in der 80/10-mg-Atorvastatin/PCSK9-Antikörper-Gruppe [40]. In allen Studien wurde der PCSK9-Antikörper gut vertragen, häufigste Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen am Injektionsort und grippale Symptome wie Nasopharyngitis oder Kopf- und Gliederschmerzen.

Große Phase-III-Studien laufen derzeit, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit dieser Substanzen und ihre Potenz zur Senkung des kardiovaskulären Risikos zu untersuchen. Das ODYSSEY-Studienprogramm untersucht in > 10 klinischen Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab mit und ohne Kombination mit Statinen bei verschiedenen Formen von Dyslipidämien. Die Substanzen werden alle 2–4 Wochen subkutan verabreicht, orale Darreichungsformen befinden sich in frühen Phasen der klinischen Entwicklung [41].

MTP-Hemmer

Hemmer mikrosomaler Triglyzeridtransferproteine (MTP-Hemmer) werden derzeit in Phase III zur LDL-C-Senkung bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie untersucht [42]. Sie hemmen den Transfer von Triglyzeriden in ApoB-48 oder ApoB-100 in Intestinal- und Leberzellen. Damit reduzieren sie die Bildung von Chylomikronen und VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein) und infolgedessen die LDL-Synthese [43]. Lomitapid stellt den Prototypen der MTP-Hemmer dar und wurde bereits in den USA bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zugelassen. Intestinale Nebenwirkungen und Leberenzym erhöhungen limitieren aktuell die breitere Anwendung. Deren Verringerung ist Gegenstand weiterer Forschung.

Thyromimetika

Eine Hyperthyreose geht bekanntermaßen mit einem Abfall der Plasma-Cholesterinkonzentration einher. Frühere Untersuchungen mit Dextrothyroxin zur LDL-C-Senkung gingen mit den nicht tolerablen Nebenwirkungen einer klinischen Hyperthyreose einher und wurden deshalb nicht weiter verfolgt. Aktuell laufen Untersuchungen mit neuen leberspezifischen Substanzen, deren fortgeschrittenste Eprotirom darstellt [44].

Apolipoprotein-B-Hemmer

Mipomersen ist der erste Vertreter so genannter Antisense-Oligonukleotid-Hemmer, welche über eine Synthesehemmung des proatherogenen Apolipoproteins B LDL-C-senkend wirken. In klinischer Phase III zeigte er bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie unter Statintherapie eine signifikant stärkere LDL-C-Senkung als Placebo (–24,7 %, 95%-CI: –31,6 bis –17,7; $p = 0,0003$) [45]. Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit erwies sich Mipomersen eben-

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 6: Auswirkungen der Antikörper-vermittelten Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor. Reprint from [31], with kind permission from Springer Science+BusinessMedia © 2014.

(a) LDL-C wird via LDL-Rezeptor (LDL-R) mit diesem durch Endozytose von der Zelle aufgenommen. Intrazellulär löst sich das LDL-C vom Rezeptor. Der LDL-R wird dann an der Zellmembran zur erneuten LDL-C-Aufnahme zur Verfügung gestellt. (b) PCSK9 bindet an den LDL-R/LDL-Komplex und wird mit diesem von der Zelle aufgenommen. Der PCSK9/LDL-R-Komplex wird in den Lysosomen abgebaut, sodass der Rezeptor nicht erneut zur Verfügung steht. Als Resultat steigt das Serum-LDL-C. (c) PCSK9-Antikörper verhindern die Bindung von PCSK9 an den LDL-R, sodass der Rezeptor nicht intrazellulär abgebaut wird, sondern wieder an der Zelloberfläche zur Verfügung steht, um erneut LDL-C aufzunehmen.

falls in der LDL-C-Senkung gegenüber Placebo überlegen (–28 % vs. 5,2 %; $p < 0,001$). Hauptsächliche Nebenwirkungen waren lokale Reizungen am Injektionsort, da die Substanz subkutan verabreicht werden muss, grippale Symptome und Leberenzym erhöhungen. Die potenzielle Hepatotoxizität ist der Grund für eine zurückhaltende Erweiterung der potenziellen Indikationen über schwere Formen einer angeborenen Hypercholesterinämie hinaus.

■ Bedeutung der therapeutischen HDL-Erhöhung

HDL verfügt über gefäßprotektive antiatherogene Eigenschaften. Hervorzuheben ist seine Eigenschaft des so genannten „reversed“ Cholesterintransports aus atherosklerotischen Plaques zurück in die Leber [46]. Darüber hinaus steigert es die NO-Konzentration und wirkt am Endothel antioxidativ, antiinflammatorisch und apoptosehemmend. Über eine Senkung des Gewebefaktors wirkt es zudem antithrombotisch und steigert die Insulinsensitivität [47].

Trotz dieser bekannten positiven Effekte blieben bisher Studien zur therapeutischen HDL-Erhöhung und Untersuchungen an Genvarianten mit erhöhten HDL-C-Konzentrationen den Nachweis einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit steigenden HDL-Konzentrationen schuldig [48].

■ Neue Therapieansätze zur HDL-Erhöhung

CETP-Hemmer

Das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) ist ein plasmatisches Glykoprotein, welches hauptsächlich an HDL-Partikel gebunden ist. Es steuert den Transfer von Cholesterinestern aus antiatherogenem HDL in proatherogene Apolipoprotein-B-enhaltende Lipoproteine wie VLDL und LDL. Ein Mangel an CETP ist mit erhöhten HDL-C- und erniedrigten LDL-C-Spiegeln assoziiert – dem typischen antiatherogenen Li-

lipidprofil. Eine therapeutische CETP-Hemmung als Strategie zur Therapie einer Dyslipidämie liegt deshalb nahe und zeigte in Tierversuchen an Spezies mit hohem natürlichem CETP-Spiegel (z. B. Kaninchen) und bei Probanden mit heterozygotem CETP-Mangel therapeutisches Potenzial. Die Entwicklung des ersten CETP-Inhibitors, Torcetrapib, wurde aufgrund kardiovaskulärer Nebenwirkungen eingestellt, die des CETP-Modulators Dalcetrapib aufgrund fehlender Senkung des kardiovaskulären Risikos in einer großen Endpunktstudie [49]. Derzeit befinden sich 2 CETP-Hemmer, Anacetrapib und Evacetrapib, in klinischen Phase-III-Prüfungen zur Senkung kardiovaskulärer Ereignisse. In der DEFINE-Studie an 1623 Patienten konnte mittels Anacetrapib das LDL-C um 39,8 % gesenkt werden. Dabei kam es zu einem Anstieg des HDL-C von 138,1 %. Die Patientenzahlen waren zu gering, um Unterschiede im kardiovaskulären Outcome zu messen [50]. Zu dieser Fragestellung läuft aktuell die REVEAL-Studie, deren Ergebnisse für 2017 erwartet werden [51].

HDL-Mimetika

CER-001 ist ein rekombinant synthetisiertes HDL-Mimetikum auf der Basis von humanem Apolipoprotein A-I, dem Hauptbaustein des HDL-Moleküls. Es soll die Funktion von HDL zur Clearance des Gewebes und Blutes und zum Transport von Cholesterin zurück zur Leber übernehmen [52]. Es befindet sich in frühen Phasen der klinischen Entwicklung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Weitere Studien müssen hier zunächst abgewartet werden.

Apolipoprotein-A-I-Mimetika

Rekombinante ApoA-I-Mimetika befinden sich in frühen Phasen klinischer Prüfungen, nachdem in experimentellen Modellen atheroprotektive Effekte und antiinflammatorische Fähigkeiten nachgewiesen wurden. Bis zur Vorlage von Outcome-Studien müssen noch einige Jahre Forschung abgewartet werden.

■ Zusammenfassung

Viele Patienten mit angeborenen oder erworbenen Dyslipidämien erreichen trotz maximal verträglich ausdosierter Statintherapie bzw. ausgeschöpfter Kombinationstherapie mit etablierten Substanzklassen nicht die angestrebten LDL-Zielwerte bzw. zeigen weiterhin ein proatherogenes Lipidprofil und ein entsprechend erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Der Bedarf an alternativen bzw. komplementären Therapiestrategien zu den als Basistherapie geltenden Statinen ist insbesondere aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums, der geringen klinischen Effizienz der etablierten Kombinationstherapien und der überadditiven Verstärkung des Nebenwirkungsspektrums einiger Kombinationspartner hoch.

Aktuell befinden sich verschiedene neue therapeutische Konzepte in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Entwicklung, welche zum einen an einer weiteren LDL-Senkung, zum anderen an einer HDL-Erhöhung ansetzen. Vielversprechende Phase-II- und -III-Studienergebnisse liegen zu PCSK9-Antikörpern und CETP-Hemmern vor, deren Bestätigung in großen Endpunktstudien in naher Zukunft erwartet wird. Weitere neue Therapieansätze werden derzeit an Patienten mit

schweren Formen familiärer Hypercholesterinämien getestet, bevor eine Ausweitung der zu untersuchenden Indikationen auf leichtere Hypercholesterinämien sowie Dyslipidämien im Rahmen des metabolischen Syndroms und Diabetes erfolgen kann.

■ Interessenkonflikt

DS verneint einen Interessenkonflikt.

PB erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen, welche Lipidsenker und PCSK9-Antikörper entwickeln bzw. vertreiben.

UR erhielt Vortragshonorare von MSD und Sanofi-Aventis.

■ Relevanz für die Praxis

Für die tägliche ärztliche Praxis ergibt sich, dass die Anstrengungen zur Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte bei Patienten mit Dyslipidämien konsequent verstärkt werden sollten. Trotz maximal verträglicher ausdosierter Statin- oder auch Kombinationstherapien zeigen viele Patienten weiterhin ein proatherogenes Lipidprofil und mithin ein entsprechend erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Neue Substanzen werden im Rahmen des Gesamtkonzeptes der Risikominimierung ihre Bedeutung finden. Potenzielle Alternativen zu den Statinen bzw. ergänzende Substanzen zur LDL-Senkung stellen die in Phase III befindlichen PCSK9-Antikörper dar.

Literatur:

- World Health Organization. The top ten causes of death. http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs310_2008.pdf. Fact sheet No 310, May 2011 [gesehen 25.03.2014].
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, 2012. <http://www.escardio.org/about/documents/eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf> [gesehen 03.06.2014].
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Prospective Studies Collaboration. 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; 370: 1829–39.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–14.
- Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153: 800–8.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: a follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the Tromsø study. *Circulation* 2005; 112: 498–504.
- Wei L, Murphy MJ, MacDonald TM. Impact on cardiovascular events of increasing high density lipoprotein cholesterol with and without lipid lowering drugs. *Heart* 2006; 92: 746–51.
- Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974; 49: 476–88.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. 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.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–8.
- Nordstgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk fac-

- tor: current status. Eur Heart J 2010; 31: 2844–53.
15. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425–35.
16. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2142–6.
17. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther 2010; 35: 139–51.
18. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999; 341: 498–511.
19. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 779–90.
20. Stein EA, Strutt K, Southworth H, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003; 92: 1287–93.
21. Parker BA, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle: exercise, myopathy, and muscle outcomes. Exerc Sport Sci Rev 2012; 40: 188–94.
22. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19: 403–14.
23. Piorkowski M, Weikert U, Schwimmbeck PL, et al. ADP induced platelet degranulation in healthy individuals is reduced by clopidogrel after pretreatment with atorvastatin. Thromb Haemost 2004; 92: 614–20.
24. Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, et al. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1035–42.
25. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. J Am Heart Assoc 2012; 1: e001800.
26. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. Atherosclerosis 2010; 209: 189–94.
27. Poss J, Custodis F, Werner C, et al. Cardiovascular disease and dyslipidemia: beyond LDL. Curr Pharm Des 2011; 17: 861–70.
28. Wiwiot SD, Cannon CP, Morrow DA, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1411–6.
29. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012; 307: 1302–9.
30. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA 2009; 301: 2331–9.
31. Stawowy P, Kelle S, Fleck E. [PCSK9 as new target in hyperlipidemia treatment]. Herz 2014; 39: 466–9.
32. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003; 34: 154–6.
33. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. J Clin Invest 2006; 116: 2995–3005.
34. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 2069–74.
35. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, et al. Novel loss-of-function PCSK9 variant is associated with low plasma LDL cholesterol in a French-Canadian family and with impaired processing and secretion in cell culture. Clin Chem 2011; 57: 1415–23.
36. Stawowy P, Just IA, Kaschina E. Inhibition of PCSK9: a novel approach for the treatment of dyslipidemia. Coron Artery Dis 2014; 25: 353–9.
37. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. Arch Cardiovasc Dis 2014; 107: 58–66.
38. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. Circulation 2012; 126: 2408–17.
39. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. Lancet 2012; 380: 2007–17.
40. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012; 367: 1891–900.
41. Tonkin A, Byrnes A. Treatment of dyslipidemia. F1000Prime Rep 2014; 6: 17.
42. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2007; 356: 148–56.
43. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 497–505.
44. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. N Engl J Med 2010; 362: 906–16.
45. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 998–1006.
46. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364: 127–35.
47. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. Circulation 2013; 128: 1256–67.
48. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 2009; 338: b92.
49. Rhoads D, Arsenault BJ, Brodeur MR, et al. An update on the clinical development of dalcetrapib (RO4607381), a cholesteryl ester transfer protein modulator that increases HDL cholesterol levels. Future Cardiol 2012; 8: 513–31.
50. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. N Engl J Med 2010; 363: 2406–15.
51. Gutstein DE, Krishna R, Johns D, et al. Anacetrapib, a novel CETP inhibitor: pursuing a new approach to cardiovascular risk reduction. Clin Pharmacol Ther 2012; 91: 109–22.
52. Tardy C, Goffinet M, Boubekour N, et al. CER-001, a HDL-mimetic, stimulates the reverse lipid transport and atherosclerosis regression in high cholesterol diet-fed LDL-receptor deficient mice. Atherosclerosis 2014; 232: 110–8.

Daniel Steffens

Seit 2010 Tätigkeit als Arzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter auf dem Gebiet der Inneren Medizin in der Medizinischen Klinik II der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, mit den Schwerpunkten Kardiologie und Pulmologie.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 149

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.

Stellenwert der renalen Sympathikusdenervation in der Hypertonietherapie und darüber hinaus – Erfahrungen aus Berlin

D. Sinning, S. Rombach, H. P. Schultheiss, M. Gross

Kurzfassung: Die arterielle Hypertonie ist hochprävalent und stellt einen führenden Risikofaktor für koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt und Schlaganfall dar. Bei ca. 10 % aller Patienten mit arterieller Hypertonie zeigt sich jedoch eine Resistenz gegenüber der medikamentösen Therapie. Die renale Sympathikusdenervation stellt insbesondere hier eine neuere therapeutische Option dar. Neben der Blutdrucksenkung konnten in einigen Studien weitere positive Effekte, zum Beispiel auf Linksherzhypertrophie und Glukosestoffwechsel, gezeigt werden. An der Medizinischen Klinik II der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde seit 2012 bei insgesamt 50 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eine renale Sympathikusdenervation durchgeführt. Für 23 dieser Patienten liegen bereits die Ergebnisse der 6-Monats-Verlaufskontrollen vor. Unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Für den systolischen Praxisblutdruck zeigte sich eine durchschnittliche Senkung um 16 mmHg ($p < 0,01$) 6 Monate nach Denervation. In der 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckuntersuchung ergab sich eine Absenkung um 13 mmHg für den systolischen Wert ($p < 0,01$). 4 Patienten (17 %) erfüllten die Kriterien eines adäquaten Ansprechens auf die Sympathikusdenervation nicht. Diese Patienten unterschieden

sich bezüglich der untersuchten Charakteristika einzig durch einen niedrigeren, mittleren systolischen Blutdruckwert in der 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckuntersuchung vor Sympathikusdenervation ($p = 0,049$) und einen höheren Body-Mass-Index ($p = 0,025$). Aufgrund unserer Ergebnisse können wir die Effektivität und die Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation bestätigen. Die Ergebnisse weiterer Studien müssen nun zeigen, welche Patienten sich besonders für diese Form der Hypertonietherapie eignen.

Schlüsselwörter: renale Denervation, Radiofrequenzablation, Sympathikusaktivität, arterielle Hypertonie, therapierefraktäre Hypertonie, German Renal Denervation (GREAT) Registry

Abstract: Significance of Renal Denervation in the Therapy of Arterial Hypertension and Beyond. Experiences from Berlin. Hypertension is highly prevalent and a major risk factor for coronary artery disease, myocardial infarction, and stroke. Approximately 10 % of patients with high blood pressure are resistant to drug treatment. In these patients, renal denervation offers an invasive therapeutic approach.

Studies have shown positive effects of renal denervation that go beyond reducing blood pressure, such as improving myocardial hypertrophy and glucose metabolism. Since 2012, 50 renal denervations have been performed at the Medizinische Klinik II, Charité – Universitätsmedizin Berlin. To date, 6-month follow-up data for 23 of these patients are available. There were no serious adverse events related to the procedure. Mean office systolic blood pressure reduction at 6-month follow-up was 16 mmHg ($p < 0,01$). Systolic ambulatory blood pressure was reduced by 13 mmHg ($p < 0,01$). Four patients (17 %) did not respond to treatment. At baseline, non-responders showed a lower systolic ambulatory blood pressure ($p = 0,049$) and a higher Body Mass Index ($p = 0,025$). Our data confirm the efficacy and safety of renal denervation. Further studies are needed to assess which patients will particularly respond to this form of antihypertensive treatment. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (4): 130–5.**

Key words: renal denervation, radiofrequency ablation, sympathetic activity, arterial hypertension, treatment-resistant hypertension, German Renal Denervation (GREAT) Registry

■ Einleitung

Die Diagnose Bluthochdruck ist bei gut $\frac{1}{4}$ der Bevölkerung bekannt. Häufig fallen jedoch erhöhte Blutdruckwerte nicht auf [1]. Die Prävalenz dürfte daher weit höher sein und wird auf bis zu 45 % geschätzt [2]. Arterielle Hypertonie (HTN) ist nicht nur die häufigste Ursache von Schlaganfällen, sondern spielt auch eine bedeutende Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Weltweit stellt die HTN den bedeutendsten Risikofaktor für diejenigen Krankheiten dar, die dauerhaft die verbleibenden Lebensjahre betroffener Patienten beeinträchtigen [3]. Mithin ist ihre Behandlung eine zentrale Maßnahme, um schwerwiegende Gesundheitsbeeinträchtigungen zu vermeiden.

Arterielle HTN kann die Folge organischer Erkrankungen sein. Dazu zählen unter anderem der Hyperaldosteronismus, die Nierenarterienstenose oder das Phäochromozytom. In die-

sen Fällen spricht man von sekundärer arterieller Hypertonie. Vorrangig ist die Grunderkrankung zu behandeln. Der Bluthochdruck wird sich im Verlauf bei erfolgreicher Therapie wieder normalisieren [2]. Kann keine solche Ursache gefunden werden, liegt eine primäre arterielle Hypertonie vor.

Auch wenn keine weiteren Risikofaktoren vorhanden sind, ist bei systolischen Blutdruckwerten > 140 mmHg oder diastolischen Werten > 90 mmHg eine Therapie angezeigt [2]. Grundsätzlich sollte eine Änderung des Lebensstils am Anfang jeder Behandlung stehen. Ist diese alleine nicht zielführend, ist eine medikamentöse Behandlung einzuleiten. Allerdings gelten ca. 10 % aller behandlungsbedürftigen Hypertoniker als therapierefraktär. Definitionsgemäß ist dies der Fall, wenn der Blutdruck nicht unter die systolische Grenze von 140 mmHg (130–139 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus und 130 mmHg bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) bzw. die diastolische Grenze von 90 mmHg (80–85 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus und 80 mmHg bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) trotz veränderter Lebensumstände und der Behandlung mit mindestens einem Diuretikum sowie 2 weiteren blutdrucksenkenden Medikamenten anderer Wirkstoffgruppen gesenkt werden kann [4].

Ein neueres Verfahren zur Behandlung der therapierefraktären arteriellen HTN zielt auf den Einfluss des sympathischen

Eingelangt am 25. März 2014; angenommen am 25. April 2014; Pre-Publishing Online am 22. Mai 2014

Aus der Medizinischen Klinik II, Kardiologie/Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christian Michael Gross, Medizinische Klinik II, Kardiologie/Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, D-12203 Berlin, Hindenburgdamm 30; E-Mail: Michael.Gross@charite.de

Nervensystems auf die Blutdruckregulation. Durch ein kathetergestütztes Verfahren werden diese sympathischen Nervenfasern in der Adventitia der renalen Arterien mit Radiofrequenzwellen verödet. Als Wirkmechanismus der renalen Sympathikusdenervation (RDN) werden unter anderem die Unterbindung der sympathischen Beeinflussung der Weite der Nierengefäße, die Reninfreisetzung und die Natriumreabsorption diskutiert [2]. Es sind verschiedene Kathetersysteme auf dem Markt, die alle über die Arteria femoralis eingeführt und zu den Nierenarterien vorgeschoben werden. Die Lage wird durch Röntgenbildgebung kontrolliert [5]. In jeder Nierenarterie werden, je nach Länge des Blutgefäßes, in der Regel an 4–6 Stellen Radiofrequenzwellen abgegeben. Die Verödung wird von distal nach proximal durchgeführt, wobei in jeder Arterie die superiore, inferiore, anteriore und posteriore Gefäßwand behandelt werden sollte. Durch die dort freiwerdende Hitze sollen auf diese Weise möglichst viele sympathische Nervenfasern unterbrochen werden [4]. Erste Studien zeigten eine signifikante Blutdrucksenkung bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller HTN und einem systolischen Praxisblutdruck von > 160 mmHg (bzw. ≥ 150 mmHg bei Diabetikern) [6], die auch noch 2 Jahre nach dem Eingriff fortbesteht [7].

Es konnte nach der RDN echokardiographisch eine Verringerung spezifischer Zeichen der Linksherzhypertrophie und eine Verbesserung der Ejektionsfraktion gezeigt werden [8]. Darüber hinaus gibt es Anzeichen einer Besserung bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien [5]. Positive Effekte wurden auch bei Diabetikern beobachtet. Nach durchgeführter RDN wurden eine verbesserte Glukosetoleranz und Insulinresistenz gemessen [5]. Bislang zeigten sich keine spezifischen unerwünschten Folgen der RDN, die über die üblichen Risiken bei Kathetereingriffen hinausgingen [7]. Auf die positiven Ergebnisse der ersten beiden umfassenden Studien zur RDN folgte eine weitere in den USA durchgeführte und im März veröffentlichte, randomisierte, multizentrische und Scheinprozedur-kontrollierte Studie, in welcher in beiden Gruppen eine hochsignifikante Abnahme des Blutdrucks auftrat; der primäre Endpunkt einer Überlegenheit der RDN konnte nicht gezeigt werden [9]. Die Ergebnisse dieser Studie werden weiterhin kontrovers diskutiert. Anwendbarkeit und Wirksamkeit der RDN müssen erneut kritisch überprüft werden.

Als Therapieform hat die RDN jedenfalls auch an der Medizinischen Klinik II der Charité – Universitätsmedizin Berlin inzwischen einen Stellenwert erlangt, der eine erste Beurteilung erlaubt.

■ Patienten und Methoden

Patienten

Seit 2012 wurden in unserer Abteilung insgesamt 50 Patienten renal denerviert. Im Folgenden werden diejenigen 23 dieser Patienten betrachtet, für welche bereits Ergebnisse der 6-Monats-Verlaufskontrollen vorliegen. Es handelt sich um eine Single-center-, nichtkontrollierte und nichtrandomisierte Beobachtungsstudie. Die Indikation zur Durchführung der RDN wurde gestellt, wenn zuvor das Vorliegen einer sekundären arteriellen Hypertonie (etwa Hyperaldosteronismus,

Phäochromozytom oder Nierenarterienstenose) ausgeschlossen worden war, der Patient einen systolischen Praxisblutdruck ≥ 140 mmHg hatte und/oder bereits eine medikamentöse Therapie mit mindestens 3 Antihypertensiva (eines davon ein Diuretikum) bestand und die technische Durchführbarkeit der Intervention aufgrund einer Bildgebung der Nierenarterien (CT, MRT, Angiographie oder Sonographie) bestätigt worden war. Alle Patienten wurden zudem in das German Renal Denervation- (GREAT-) Registry eingeschlossen.

6 Monate nach der RDN erfolgte eine klinische, laborchemische und echokardiographische Verlaufskontrolle. Zudem wurde zu diesem Zeitpunkt eine Kontrolle des Blutdrucks mittels Registrierung des Praxisblutdrucks sowie einer 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckuntersuchung (LZ-RR) durchgeführt. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit war eine Anpassung der medikamentösen antihypertensiven Therapie zulässig. Wenn nach 6 Monaten eine Reduktion des systolischen Praxisblutdrucks um mindestens 10 mmHg und/oder eine Reduktion der antihypertensiven Therapie dokumentiert werden konnte, wurde der Patient als Responder klassifiziert. Als Non-Res-

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Parameter	Gesamtpopulation
n	23
Demographie	
weiblich, n (%)	10 (44)
Alter, Jahre	66 (55–72)
BMI, kg/m ²	32 (26–35)
NYHA-Klasse II/III, n (%)	22 (96)
Arterielle Hypertonie	
Praxisblutdruck, systolisch/diastolisch, mmHg	150/90 (140/70–170/90)
24-Stunden-Langzeitblutdruck, systolisch/diastolisch, mmHg	149/76 (137/69–161/82)
Anzahl Antihypertensiva	5 (4–6)
Hypertoniedauer, Jahre	25 (19–29)
Nierenfunktion	
Kreatinin, mg/dl	0,89 (0,76–1,09)
GFR nach MDRD, ml/Min./1,73m ²	79 (69–90)
Begleiterkrankungen	
Diabetes mellitus, n (%)	7 (30)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	17 (74)
Nikotinabusus, n (%)	5 (22)
Positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, n (%)	4 (17)
Echokardiographie	
EF, %	68 (62–73)
E/E'	9,1 (8,2–12,7)
IVSd, mm	13 (11–14)
LVPWd, mm	12 (11–13)

Median (25–75%-Quartile).

BMI: Body-Mass-Index; NYHA: „New York Heart Association“-Klasse; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; EF: Ejektionsfraktion; E/E': linksventrikulärer Füllungsindex; IVSd: Dicke des interventrikulären Septums; LVPWd: Dicke der linksventrikulären posterioren Wand.

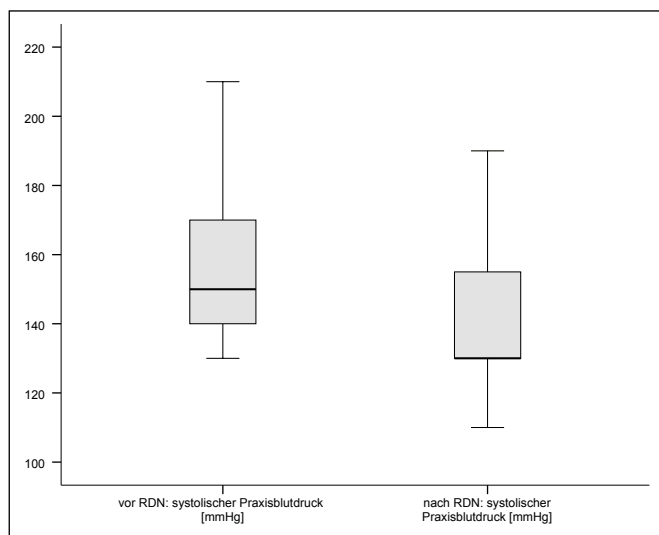


Abbildung 1: Systolischer Praxisblutdruck vor und 6 Monate nach renaler Denervation. $n = 23$; $p < 0,01$; dickere Linie entspricht Median; dünnere Linie entspricht Quartile (25–75 %).

RDN: renale Denervation; LZ-RR: 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckuntersuchung.

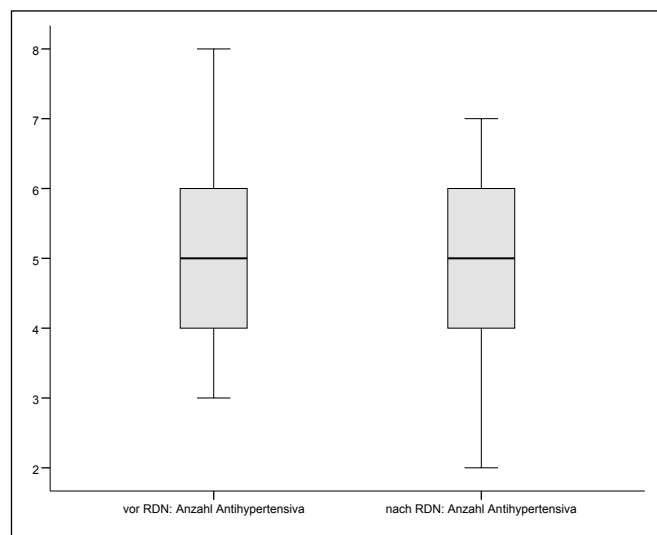


Abbildung 3: Anzahl Antihypertensiva vor und 6 Monate nach renaler Denervation. $n = 23$; $p = 0,095$; dickere Linie entspricht Median; dünnere Linie entspricht Quartile (25–75 %).

RDN: renale Denervation.

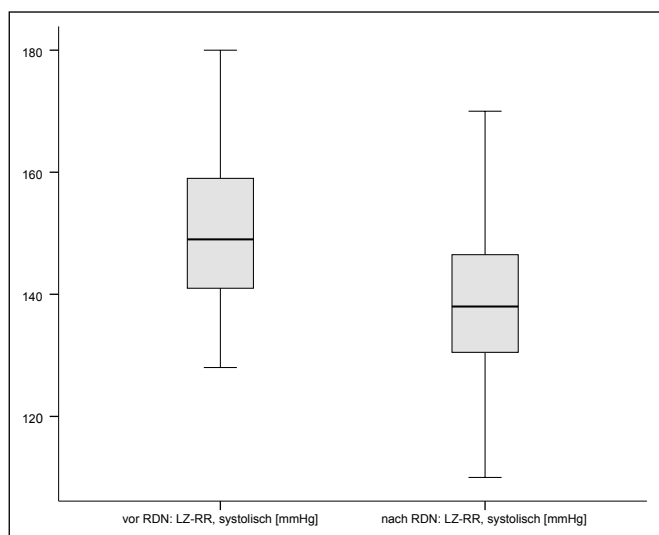


Abbildung 2: Mittlerer systolischer Blutdruck in der 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckuntersuchung vor und 6 Monate nach renaler Denervation. $n = 23$; $p < 0,01$; dickere Linie entspricht Median; dünnere Linie entspricht Quartile (25–75 %).

RDN: renale Denervation; LZ-RR: 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckuntersuchung.

ponder wurde ein Patient dann klassifiziert, wenn nach 6 Monaten keine solche Blutdruckreduktion gezeigt werden konnte bzw. wenn die antihypertensive Therapie intensiviert worden war.

Renale Sympathikusdenervation

Die RDN wurde in Kurznarkose und unter Analgesie (intravenöse Gabe von Propofol und Fentanyl) mittels des Symplicity-Kathetersystems (Ardian, Mountain View, CA, USA) durchgeführt. Der Radiofrequenzablationskatheter wurde über einen femoralen Zugang in die Nierenarterie vorgebracht. Durch die Gabe von unfraktioniertem Heparin wurde für die Dauer der Intervention eine systemische Antikoagulation mit einer Ziel-ACT („activated clotting time“) von ≥ 250 Sekunden angestrebt. Es erfolgte die bilaterale Radiofrequenzablation innerhalb der Nierenarterien an mehreren, jeweils 5 mm voneinander entfernten Ablationspunkten à 8 Watt über je 2 Minuten

von distal nach proximal. Hierbei wurde darauf geachtet, die Ablationspunkte möglichst zirkumferenziell zu setzen. Ausführliche Beschreibungen der Intervention sind der Literatur zu entnehmen [10].

Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS für Macintosh OS (Version 19, SPSS Inc, IL, USA) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit der jeweils ersten und dritten Quartile beschrieben. Zum Vergleich von Werten vor und 6 Monate nach RDN wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewendet. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde bei den nominalen Variablen der χ^2 -Test nach Pearson, bei den nicht normal verteilten Variablen der T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet. Alle Autoren hatten uneingeschränkten Zugang zu den Daten und übernehmen die Verantwortung für deren Integrität.

Ergebnisse

In Tabelle 1 sind Patientencharakteristika, Begleiterkrankungen und echokardiographische Parameter dargestellt. Vor RDN betrug der Praxisblutdruck im Median 150/90 (140/70–170/90) mmHg, der mittlere Blutdruck in der LZ-RR 149/76 (137/69–161/82) mmHg. Es bestand zu diesem Zeitpunkt eine Therapie mit 5 (4–6) verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffen bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 79 (69–90) ml/Min./1,73m².

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Intervention traten nicht auf. In der 6-Monats-Verlaufskontrolle zeigte sich eine Reduktion des Praxisblutdrucks um durchschnittlich 16/5 mmHg ($p < 0,01$ für den systolischen Wert, $p < 0,01$ für den diastolischen Blutdruck), eine Reduktion des mittleren Blutdrucks in der LZ-RR um durchschnittlich 13/2 mmHg ($p < 0,01$ für den systolischen Wert, $p = 0,299$ für den diastolischen Wert; (Abb. 1, 2). 6 Monate nach RDN war

Tabelle 2: Responder vs. Non-Responder

	Responder	Non-Responder	p
n	19	4	–
Demographie			
weiblich, n (%)	11 (58)	2 (50)	0,772
Alter, Jahre	66 (55–72)	67 (56–77)	0,710
BMI, kg/m ²	29 (25–35)	34 (33–36)	0,025
NYHA-Klasse II/III, n (%)	18 (95)	4 (100)	0,639
Arterielle Hypertonie			
Praxisblutdruck, systolisch, mmHg	160 (140–170)	150 (135–158)	0,237
Praxisblutdruck, diastolisch, mmHg	90 (70–90)	80 (73–88)	0,545
24-Stunden-Langzeitblutdruck, systolisch, mmHg	150 (145–165)	141 (141–148)	0,049
24-Stunden-Langzeitblutdruck, diastolisch, mmHg	77 (71–85)	69 (69–74)	0,055
Anzahl Antihypertensiva	5 (4–6)	5 (3–5)	0,090
Hypertoniedauer, Jahre	25 (20–29)	25 (18–29)	0,574
Nierenfunktion			
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,77–1,09)	0,79 (0,75–1,08)	0,462
GFR nach MDRD, ml/Min./1,73m ²	81 (63–90)	76 (70–105)	0,663
Begleiterkrankungen			
Diabetes mellitus, n (%)	6 (32)	1 (25)	0,795
Hyperlipoproteinämie, n (%)	14 (74)	3 (75)	0,957
Nikotinabusus, n (%)	4 (21)	1 (25)	0,862
Positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, n (%)	4 (21)	0 (0)	0,313
Echokardiographie			
EF, %	70 (65–73)	62 (53–65)	0,120
E/E'	8,9 (8,0–11,7)	13,0 (9,9–13,1)	0,096
IVSd, mm	13 (11–14)	12 (10–15)	0,548
LVPWd, mm	13 (11–13)	12 (10–12)	0,081
Renale Denervation			
Anzahl Ablationen rechts, n	6 (4–6)	6 (5–6)	0,403
Anzahl Ablationen links, n	6 (5–6)	6 (4–7)	0,976

Median (25–75%-Quartile). Response definiert als Abnahme des systolischen Praxisblutdrucks ≥ 10 mmHg oder Reduktion der antihypertensiven Therapie 6 Monate nach renaler Denervation.

BMI: Body-Mass-Index; NYHA: „New York Heart Association“-Klasse; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; EF: Ejektionsfraktion; E/E': linksventrikulärer Füllungsindex; IVSd: Dicke des interventrikulären Septums; LVPWd: Dicke der linksventrikulären posterioren Wand.

die medikamentöse antihypertensive Therapie durchschnittlich weniger intensiv, hierfür wurde jedoch keine statistische Relevanz erreicht (Abb. 3).

Bei 19 von 23 Patienten (83 %) zeigte sich 6 Monate nach RDN ein adäquates Ansprechen auf die Intervention. Die Unterschiede bezüglich der untersuchten Patientencharakteristika, Begleiterkrankungen und echokardiographischen Parameter zwischen der Gruppe der Responder und der Gruppe der Non-Responder sind in Tabelle 2 dargestellt. Hier zeigte sich für die Gruppe der Responder ein gegenüber der Gruppe der Non-Responder signifikanter, höherer, mittlerer systolischer Blutdruck in der vor der RDN durchgeführten LZ-RR (150 [145–165] vs. 141 [141–148] mmHg; $p = 0,049$) und ein signifikant niedrigerer BMI (29 [25–35] vs. 34 [33–36] kg/m²). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich der kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Nierenfunktion, echo-

kardiographischen Parameter und Anzahl der durchgeführten Radiofrequenzablationen.

■ Diskussion

Für die schwere, therapierefraktäre arterielle HTN konnte die Effektivität der RDN bereits eindrücklich gezeigt werden [6, 10]. So wurde etwa in der kontrollierten, randomisierten SYMPPLICITY-HTN-2-Studie eine Absenkung des systolischen Praxisblutdrucks um durchschnittlich 32 mmHg (von 178 auf 146 mmHg) in der zur RDN randomisierten Gruppe erreicht [6]. In den aktuellen europäischen Leitlinien wird daher empfohlen, die RDN als therapeutische Option für Patienten mit einer therapierefraktären arteriellen HTN und Blutdruckwerten ≥ 160 mmHg systolisch bzw. ≥ 110 mmHg diastolisch in Erwägung zu ziehen (Empfehlungsgrad I, Evidenzniveau C)

[2]. Zuletzt konnte eine kleinere, allerdings nichtkontrollierte und nicht randomisierte Studie an 20 Patienten die Effektivität der RDN auch für die weniger stark ausgeprägte, therapieresistente arterielle HTN nachweisen [11]. Unsere Daten zeigen eine signifikante Blutdruckreduktion von durchschnittlich 16/5 mmHg in der Praxisblutdruckmessung und 13/2 mmHg in der LZ-RR 6 Monate nach RDN in einer Gruppe von Patienten mit ebenfalls weniger stark ausgeprägter, therapieresistenter arterieller HTN und bestätigen somit diese Erkenntnisse. Zur Senkung der Blutdruckwerte in den Zielbereich kann die Anwendung der RDN daher auch bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden. Dass die Blutdruckreduktion in unserer Untersuchung weniger stark ausfiel als etwa in SYMPPLICITY HTN-2, lässt sich zum einen auf den niedrigeren Ausgangsblutdruck der Patienten zurückführen, zum anderen auf die Tatsache, dass in unserer Untersuchung eine Reduktion der medikamentösen Therapie als Reaktion auf eine möglicherweise bereits verbesserte Blutdruckeinstellung während der Beobachtungszeit erlaubt war. Die Responderate von 83 % unter unseren Patienten deckt sich dabei jedoch exakt mit dem Ergebnis von SYMPPLICITY HTN-2.

Es wäre insgesamt wünschenswert, klinische Faktoren zu kennen, die ein positives Ansprechen auf die Intervention vorhersagen können, eben weil offensichtlich nicht alle Patienten mit therapieresistenter arterieller HTN auf die RDN ansprechen. Die multivariate Analyse der Daten aus SYMPPLICITY HTN-1 konnte, neben dem Vorhandensein einer Therapie mittels zentral wirkenden Sympathikolytika, einzig die Höhe des systolischen Blutdrucks vor der RDN als unabhängigen Prädiktor für das positive Ansprechen identifizieren. In der von uns untersuchten Population zeigte sich in der Gruppe von Patienten, welche ein Ansprechen auf die RDN zeigte, ein signifikant höherer, mittlerer systolischer Blutdruckwert in der vor RDN durchgeführten LZ-RR. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Erfolgsaussichten einer RDN mit der Schwere einer therapieresistenten arteriellen HTN korrelieren. Hypothesengenerierend ist zudem die Tatsache, dass die Patienten in unserer Gruppe der Non-Responder einen signifikant niedrigeren BMI aufwiesen.

Neuere Studien mit kleineren Fallzahlen weisen darauf hin, dass die RDN neben der Blutdrucksenkung weitere positive Effekte mit sich bringen könnte. So konnte in echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen an 64 der in SYMPPLICITY HTN-1 und -2 eingeschlossenen Patienten eine Reduktion der linksventrikulären Masse und Dicke des interventrikulären Septums nach RDN gezeigt werden [9]. In einer weiteren Studie mit 50 Patienten wurden in der Gruppe renal denervierter Patienten nach 3 Monaten signifikant niedrigere Nüchtern-Blutzucker- und Insulinwerte nachgewiesen. Zusätzlich nahmen die Insulinresistenz und die 2-Stunden-Glukosewerte bei einem oralen Glukosetoleranztest signifikant ab [12]. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität scheint durch die RDN günstig beeinflusst zu werden. In einer Kohorte von 62 Patienten verbesserten sich nach RDN insbesondere die Scores für Symptome von Betrübnis, Müdigkeit und Libido, wobei interessanterweise die Verbesserungen der Lebensqualität nicht direkt mit der Höhe der Blutdrucksenkung assoziiert waren [13]. Sicherlich müssen diese Ergebnisse jedoch noch in größeren kontrollierten Studien bestätigt werden.

In der in den USA durchgeführten, randomisierten und kontrollierten Symplicity-HTN-3-Studie wurde die RDN erstmalig gegen eine so genannte Sham-Prozedur (Scheinprozedur) verglichen. 535 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie wurden entweder der RDN oder aber einer Scheinprozedur unterzogen. Bei letzterer wurde zwar der Ablationskatheter in die Nierenarterien vorgeschoben, es erfolgte letztlich aber keine Radiofrequenzablation. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, ein Unterschied von 15 mmHg bezüglich des systolischen Praxisblutdrucks 6 Monate nach Intervention, konnte nicht erreicht werden [8]. Dieses Ergebnis wird aus verschiedenen Gründen kontrovers diskutiert. Zum einen fällt auf, dass für diese Studie Patienten an insgesamt 87 Zentren rekrutiert wurden. Hieraus lässt sich schließen, dass die Anzahl der pro Zentrum behandelten Patienten eher gering war. Des Weiteren müssen beim Vergleich des Ergebnisses mit früheren Studien zur RDN demographische Unterschiede berücksichtigt werden. 24 % der Patienten in der RDN-Gruppe und 29 % der Patienten in der Scheinprozedur-Gruppe waren Afroamerikaner. Hinsichtlich dieses Kollektivs zeigte sich eine überdurchschnittliche Blutdruckabnahme in der Scheinprozedur-Gruppe, was durch die Einnahme anderer Medikamente (stärkerer Einsatz von Vasodilatoren) und einer anderen Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie erklärt werden könnte. In einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wird aufgrund des negativen Resultats der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie darauf hingewiesen, dass die RDN bis auf Weiteres nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt werden sollte und dass Patienten im Aufklärungsgespräch unbedingt über den Ausgang der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie informiert werden müssen [14]. Alle in Deutschland behandelten Patienten sollten weiterhin in Register oder Studien eingeschlossen werden, um weitere Informationen zur RDN generieren zu können.

■ Relevanz für die Praxis

Mit der renalen Sympathikusdenervation steht eine invasive Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie zur Verfügung.

Unsere Daten bestätigen ihre Wirksamkeit auch bei weniger stark ausgeprägter Blutdruckerhöhung.

Positive Effekte auf Herzfunktion, Glukosestoffwechsel und Lebensqualität konnten ebenfalls gezeigt werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Robert Koch Institut. Weltgesundheitsstag 2013 steht unter dem Motto „Hypertonie“. Epidemiologisches Bulletin 2013; 13: 105–14.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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.

3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2224–60.

4. Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, et al. [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension on treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 2418.

5. Urban D, Ewen S, Ukena C, et al. Treating resistant hypertension: role of renal denervation. Integr Blood Press Control 2013; 6: 119–28.

6. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–9.

7. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57: 911–7.

8. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 901–9.

9. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370:1393–401.

10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275–81.

11. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, et al. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. Catheter Cardiovasc Interv 2013; 81: 335–9.

12. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on

glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011; 123: 1940–6.

13. Lambert GW, Hering D, Esler MD, et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. Hypertension 2012; 60: 1479–84.

14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. DGK-Stellungnahme zur Symplicity-HTN-3-Studie zur Blutdrucksenkung nach renaler Denervation. <http://www.dgk.org/pressemitteilungen/2014-jahrestagung/2014-ft-aktuelle-pm/2014-ft-statements/state-tag2/dgk-stellungnahme-zur-symplicity-h3-studie-zur-blutdrucksenkung-nach-renaler-denervation/>.

Dr. med. David Sinning

Assistenzarzt, Mitglied der Arbeitsgruppe kardiologische Medizin, Medizinische Klinik II, Kardiologie/Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.



PD Dr. med. Michael Gross

Oberarzt, Leiter der Arbeitsgruppe kardiologische Medizin, Medizinische Klinik II, Kardiologie/Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.



Stefan Rombach

Doktorand, Mitglied der Arbeitsgruppe kardiologische Medizin, Medizinische Klinik II, Kardiologie/Pulmologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.



Journal für Pneumologie

Neu – ab Ende November online

Themenheft Pädiatrische Pneumologie

Gast-Editor: Prof. Dr. Josef Riedler, Schwarzach im Pongau



Viele Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen. Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. In der vorliegenden Ausgabe werden wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie dargestellt.

Das e-Journal Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/pneumologie

Der Schilddrüsenfall: Alkoholablation zystischer Schilddrüsenknoten



H. Dobnig

Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig, Graz

■ Einleitung

Gemäß einer großen Untersuchung von Alexander et al. [1], bei der 1458 Schilddrüsenknoten analysiert wurden, sind 33 % rein solide, 53 % gemischt solide-zystische und 14 % sind > 75%ige zystische Knotenbildungen. Zystische Knoten stellen also ein relativ häufiges klinisches Problem dar. Bereits kleine, plötzlich auftretende Zystenbildungen können zu Schmerz- und lokaler Drucksymptomatik führen, besonders dann, wenn diese eine engere Lagebeziehung zur Trachea oder dem Ösophagus aufweisen oder generell in Nähe der Schilddrüsenkapsel liegen und diese dehnen. Echte Zysten mit einschichtigem Epithel sind eher selten, meist handelt es sich um hämorrhagische Infarzierungen solider Knoten. Zystische Knoten müssen diagnostisch in gleicher Weise wie solide Knoten abgeklärt werden. Die meisten malignen solide-zystischen Knoten haben einen zystischen Anteil von < 50 % [2]. Auch autonome Adenome können zystisch degenerieren und müssen dann nicht diagnostisch punktiert werden.

■ Management von Zysten und überwiegend zystischen Knoten

Die Behandlungsstrategie von Zysten oder zystischen Knoten ist sehr unterschiedlich. Beide Formen können sich natürlich spontan zurückbilden oder zumindest kleiner werden; parallel dazu bildet sich dann auch eine eventuell vorhandene lokale Symptomatik zurück.

Die Einleitung einer Schilddrüsenhormonmedikation wird in aller Regel keinen nachweisbaren Erfolg erzielen. Vor allem bei Beschwerden wird dem Patienten meist eine Entlastungspunktion angeboten, die dann entweder Ultraschall-gezielt oder mittels Palpationskontrolle erfolgt. In nur 20 % der Fälle ist eine einmalige Aspiration des Zysteninhaltes langfristig von Erfolg gekrönt und ganz allgemein von Zystenvolumen und Anzahl der Aspirationsversuche abhängig [3, 4]. Nur gelegentlich stellt sich bei größeren Zysten nach mehreren Punktionsversuchen ein bleibender Erfolg ein.

Wenn Zysten Schmerzen verursachen, sich nach der Punktion wieder auffüllen oder sich bei der Erstpunktion herausstellt, dass es sich um eine visköse Kolloidzyste handelt, wird meist eine chirurgische Lösung angestrebt. Diese Entscheidung zieht dann für den Patienten eine Kette von Ereignissen nach sich: OP-Tauglichkeit, stationärer Aufenthalt, Anästhesie, mögliche peri- oder postoperative Komplikationen (passager oder dauerhaft), Narbe im Halsbereich, Krankenstand, meist lebenslange Medikamenteneinnahme, Ultraschall- und Laborkontrollen.

In den letzten Jahren hat es in Österreich und in den meisten anderen Ländern alternativ zum chirurgischen Vorgehen keine anderen Behandlungsstrategien gegeben und letztlich war es, sofern es nicht zu einer spontanen Rückbildung oder einer Nicht-Wiederauffüllung nach Zystenpunktion kam, fast immer die Chirurgie, die das Problem löste.

■ Alkoholablation

Zwischenzeitlich wurde von mehreren namhaften wissenschaftlichen Gesellschaften (American Association of Clinical Endocrinologists, European Thyroid Association) die Alkoholablation als Standardtherapie in der Behandlung von benignen Zysten oder prädominant-zystischen Knoten festgelegt [5, 6]. Die Grundlage für diese Empfehlungen bilden dabei zahlreiche Studien, die zeigen, dass die Alkoholablation bei 85–98,5 % der zystischen und 64–73,2 % der prädominant-zystischen Knoten erfolgreich ist [7].

Die dänische „Landmark“-Studie der Endokrinologen Bennedbaek und Hegedüs liegt dabei schon 11 Jahre zurück [8]. In dieser doppelblind randomisierten Studie wurde nach subtotaler Aspiration des Zysteninhaltes entweder Alkohol oder Kochsalzlösung in die Zyste instilliert. Die Zysten oder prädominant-zystischen Knoten waren durchschnittlich 8 ml (5–15 ml) groß. Der Patient wurde nur 1× Ultraschall-gezielt punktiert, d. h. der notwendige Spritzenwechsel wurde bei liegender Nadel durchgeführt. Der Alkohol wurde nach 2-minütiger Einwirkungsdauer möglichst vollständig entfernt. Die erzielten Ergebnisse waren eindeutig: In der Alkoholgruppe konnten 21 von 33 Patienten durch eine einmalige und weitere 4 Patienten durch eine zweimalige Intervention erfolgreich behandelt werden (< 1 ml Zystenvolumen), während es in der Kochsalzgruppe von ebenfalls 33 Patienten nur 6 (einmalige Punktion) bzw. 7 (zweimalige Punktion) waren.

Eine rezente Studie [7], durchgeführt von interventionellen Radiologen, berichtet über eine Erfolgsrate von 96 % bei zystischen (< 10 % solide) und 82 % bei prädominant-zystischen Knoten (bis 50 % solider Anteil), wobei hier „Erfolg“ definiert wurde als Rückgang des Zystenvolumens um ≥ 50 %. Im Unterschied zur erstgenannten Studie wurde der Zysteninhalt maximal abpunktiert, dann mit Kochsalzlösung gespült, um Kolloid und Zellschlieren möglichst zu entfernen, und erst dann Alkohol instilliert. Auch in dieser Studie wurde der Alkohol nachfolgend maximal aspiriert. Es erscheint also sinnvoll, den Zystenbalg erst zu „spülen“, bevor man ihn mit Alkohol benetzt. Eine multivariate Analyse dieser Studie hat zudem gezeigt, dass eine 2-minütige Alkohol-Einwirkungsdauer gleich effektiv ist wie eine 10-minütige.

■ Was bewirkt der in die Zyste eingebrachte Alkohol?

Alkohol führt zur Destabilisierung der hydrophoben und hydrophilen Aminosäuren und ändert dadurch die Tertiärstruktur der Proteine. Dies bewirkt die Denaturierung von Proteinen des Zystenbalses. Diese Koagulationsnekrosen „verklumpen“ das Eiweiß, welches damit „rau“ und „klebrig“ wird. Dadurch haften die Zystenbälge viel besser aneinander als nach einer bloßen Applikation einer Kochsalzlösung. Diffundierter Alkohol verursacht außerdem eine Thrombose kleinster Blutgefäße im Zystenbalg und trägt ebenfalls zu den Eiweißnekrosen bei.

■ Die technische Durchführung der Alkoholablation

Die Alkoholablation muss unbedingt Ultraschall-gezielt durchgeführt werden (Abb. 1–13, Video 1). Nur so wird sichergestellt, dass der Alkohol nicht mit anderen vulnerablen Strukturen des Halses in Kontakt kommt (z. B. A. carotis, V. jugularis, Trachea, N. vagus).

- Je nach Menge des Zysteninhaltes wird schon vor der Punktion etwa die Hälfte des errechneten Zystenvolumens an medizinischem Alkohol in einer Extraspritze aufgezo-gen und bereitgestellt.
- Anfänglich stellt man mittels Farbdoppler eventuell vorhandene größere Halsgefäße auf dem Weg zum Zielpunkt dar und versucht, diese bei der Planung der Nadelführungsebene zu umgehen.
- Ideal für die Punktion ist eine Position des Arztes am Kopfende des Patienten. Dies erlaubt eine gute Sicht auf den Hals, die Nadel und (bei Blick geradeaus oder leicht seitlich) auf den Monitor.
- Eine lokale Anästhesie ist in der Regel nicht notwendig.
- Sterilisierung der Haut.
- Am besten gelingt die Nadelführung über den so genannten „transisthmischen“ Zugang, d. h. die Nadel wird vom Isthmus der Schilddrüse her kommend in Richtung des tiefs-

ten Zystenpunktes vorgeschoben. Der Schallkopf wird von der anderen Hand des Arztes in der Horizontalebene gehalten. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass die Nadel während des Eindringens bis zum Zystengrund über die gesamte Wegstrecke sichtbar bleibt und diese auch bei Schluckbewegungen gut fixiert ist (wie in Abb. 1 bei einer Radiofrequenzablation).

- Einführung der Nadel (z. B. 21G) durch den Arzt mit einer darauf angesetzten, leeren Spritze.



Abbildung 1: Position des Arztes zum Patienten und Monitor. In dieser Anordnung führen wir alle minimalinvasiven Eingriffe durch (hier am Beispiel einer Radiofrequenzablation). Der Zugang erfolgt fast immer über den Isthmus der Schilddrüse.



Abbildung 2: Die Alkoholablation wird mit einem Biopsieaufsatz durchgeführt, der die Führung der Nadel in der Ultraschallebene des Schallkopfes gewährleistet und dabei einen stufenlosen Neigungswinkel der Nadel erlaubt.



Abbildung 3: Das Punktionssystem setzt sich aus Dreivegehaahn-Elementen und entsprechenden Verbindungsstücken zusammen. Bei Zysten mit gut aspirierbarem Inhalt verwenden wir meistens eine 21G-Nadel. Eine Spritze ist leer und dient zur Aufnahme des Zysteninhaltes, dann wird von der Assistenz der (hellblaue) Dreivegehaahn um 90° gedreht und ein Drittel bis die Hälfte der entnommenen Menge an Alkohol instilliert (zweite gefüllte Spritze).

- Wenn die Nadel ihre Endposition erreicht hat, wird der Zysteninhalt von der Assistenz langsam und vollständig aspiriert, während der Arzt versucht, die Nadelspitze mit kleinen Bewegungskorrekturen immer zum tiefsten Punkt der Zyste zu führen.
- Abnahme der gefüllten Spritze über die Assistenz, während der Arzt die Nadelspitze sorgfältig in der Position hält.
- Jetzt wird die vorher zurechtgelegte und mit Alkohol gefüllte Spritze von der Assistenz auf die Nadel gesteckt.
- Langsames Einspritzen des Alkohols seitens der Assistenz unter Anweisung des Arztes. Der Alkohol führt sofort zu einer wolkigen, echoreichen Eintrübung des Zysteninhaltes. Das eingespritzte Volumen beträgt etwa ein Drittel bis die Hälfte des entnommenen Zysteninhaltes.
- Während die Nadel liegt und ihre Position im Ultraschall immer kontrolliert wird, belässt man den Alkohol für 2 Minuten in der Zyste, bei größeren Zysten eventuell auch für 3 Minuten.
- Dann wird der Alkohol von der Assistenz behutsam und möglichst vollständig unter der Anleitung des Arztes abpunktiert, während dieser nach wie vor die Nadel hält. Man sieht sogleich, dass die Zystenbälge miteinander „verkleben“ und nur einzelne echoreiche Artefakte im Zysteninneren verbleiben.
- Anschließend wird die Nadel mitsamt der Spritze langsam herausgezogen.

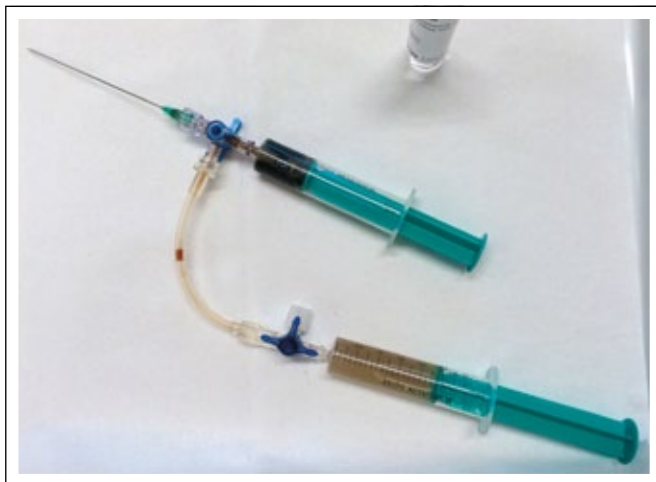


Abbildung 4: Das System nach der Verwendung. Der dunkelrote Spritzeninhalt entspricht dem primären, der dunkelgelbe dem nach Alkoholinstillation wieder aspirierten, sekundären Zysteninhalt.

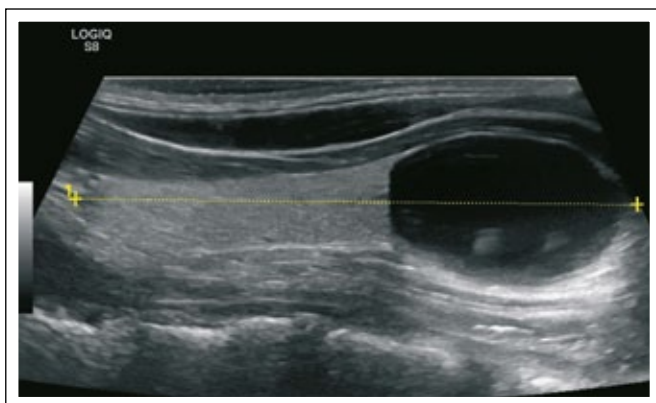


Abbildung 5: Patient mit einer einkammrigen Schilddrüsenzyste, im Ultraschall dünnwandiger, unauffälliger Zystenbalg (Sagittalebene).

- Mit Gazetupfer leichten Druck auf die Punktionsstelle ausüben.
- Kontroll-Ultraschall nach einigen Minuten.
- Dokumentation: Menge und Art des punktierten Zysteninhaltes, Volumen des instillierten Alkohols, Zystengröße und -volumen nach erfolgtem Eingriff.

Eine Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion kann aus einem gut zugänglichen Zystenbalg entweder schon vor der Alkoholablation oder sonst aus dem kollabierten Zystenbalg im Anschluss an die Alkoholablation entnommen werden.

■ Nebenwirkungen

In der Regel verspürt der Patient keinerlei nennenswerte Schmerzen. In einer großen rezenten Serie von 209 Patienten mit Alkoholablation [7] gaben 2,4 % der Behandelten einen geringen Schmerz im Punktionsbereich an, der nach wenigen Minuten spontan sistierte. In der ersten Serie von Bennedbaek et al. waren es 21 % der Patienten, die einen transienten Schmerz mit einer Dauer von < 10 Minuten angaben. Bei einem Patienten (von insgesamt 33) in der Kochsalzgruppe hielt der Schmerz für 1 Stunde an [8].

■ Persönliche Erfahrungen

Ich führe Ultraschall-gezielte Alkoholablationen seit 2 Jahren durch und habe bislang 38 Patienten behandelt. Drei Patienten hatten sehr große Zystenvolumina von > 35 ml und wurden mehr als einmal behandelt. Die Technik ist leicht zu erlernen und die Behandlung fast immer von Erfolg gekrönt. Schwieriger sind hingegen große, teils solide, teils zystische Knoten, da sie eher zu einem Rezidiv neigen. Vielen Patienten kann mit diesem ambulanten minimalinvasiven Eingriff, der in etwa eine Viertelstunde dauert, eine Operation erspart werden.

Ich wollte die mechanische Manipulation des Spritzenwechsels so knapp am Hals des Patienten vermeiden und habe deshalb ein System mit Dreivegehähnen zusammengestellt, welches der Assistenz auch eine größere Bewegungsfreiheit erlaubt. Auf diese Weise muss über den gesamten Eingriff nur noch der „nadelnahe“ Dreivegehahn einmal um 90° gedreht werden.

Bei größeren Zysten bin ich zuletzt aufgrund von Ergebnissen einer südkoreanischen Arbeitsgruppe, die über eine langjähri-

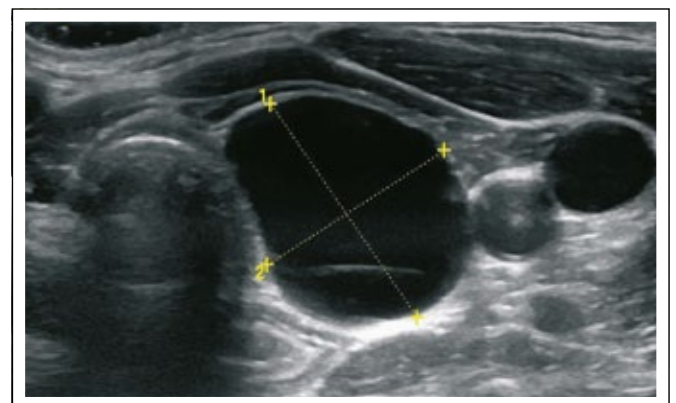


Abbildung 6: Gleiche Zyste wie in Abbildung 5. Horizontalebene.

ge minimalinvasive Erfahrung in der konservativen Behandlung von Schilddrüsenzysten und Knotenbildungen verfügt [7], dazu übergegangen, die Zysten einmalig mit Kochsalzlösung zu spülen, bevor der Alkohol instilliert wird.

Bei viskösen Kolloidzysten führe ich, ebenfalls basierend auf einer Publikation [9], anfänglich eine lokale Anästhesie im Punktionsbereich durch und verwende dann für das Absaugen des Zysteninhaltes eine dickere Nadel (16G oder 18G) sowie zusätzlich ein Vakuum-Absauggerät. Da die Entleerung solcher

Zysten meist längere Zeit in Anspruch nimmt, kann der maschinell generierte Unterdruck eine große Hilfe sein. Die Alkoholablation erfolgt auch bei viskösen Zysten wie oben beschrieben.

Zur leichteren Führung der Punktionsnadel innerhalb der schmalen Schallebene des Ultraschallkopfes verwende ich einen speziellen Biopsieaufsatz der Firma Civco (Ultra-Pro™ Einweg-Nadelführungen mit variablem Winkel). Dies hilft, ein Abweichen der Nadel aus der Ultraschallebene heraus zu verhindern.

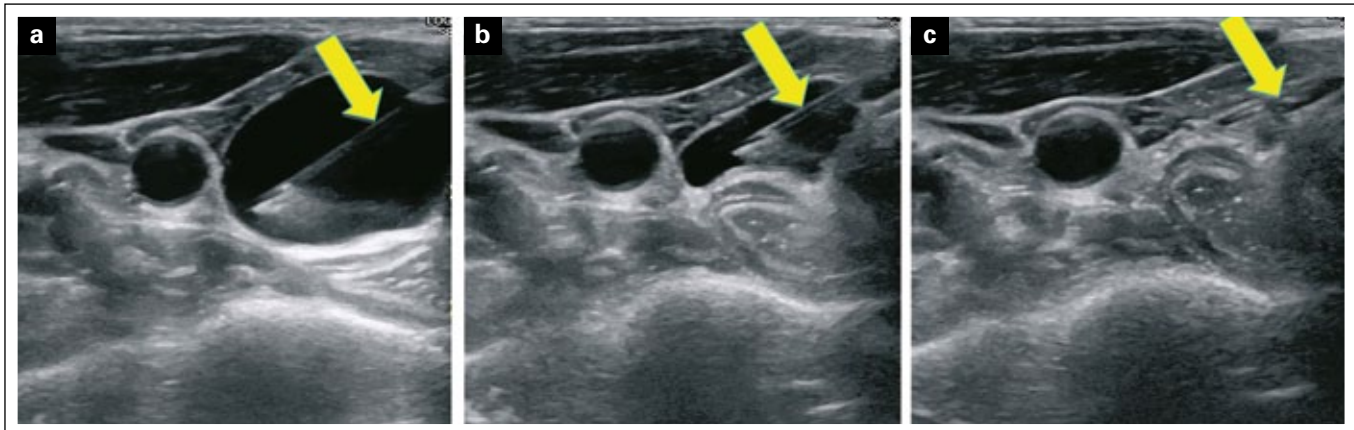


Abbildung 7: Entleerung der Zyste immer unter idealen Sichtbedingungen. Die Nadelspitze liegt im Zystengrund und ist immer sichtbar (Pfeile). (c) zeigt eine maximal entleerte Zyste. Die Nadel verbleibt vor Ort.

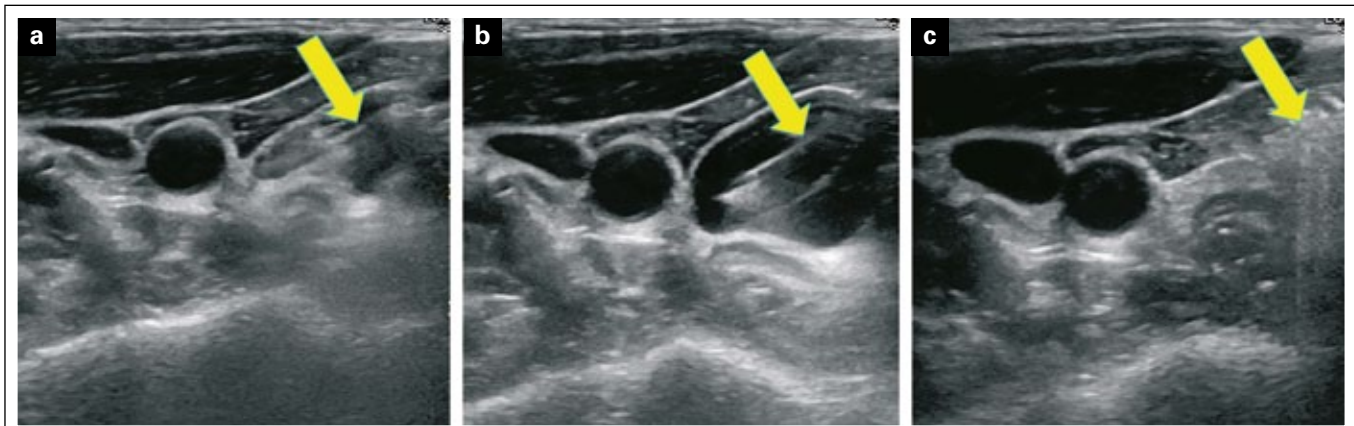


Abbildung 8: (a): Alkohol wird instilliert, es bilden sich kleine echoreiche, wolkige Gebilde, die nach Beendigung der Instillation (b) wieder auflösen. (c) Zyste nach vollständiger Aspiration des Alkohols. Pfeile zeigen zur Nadel.

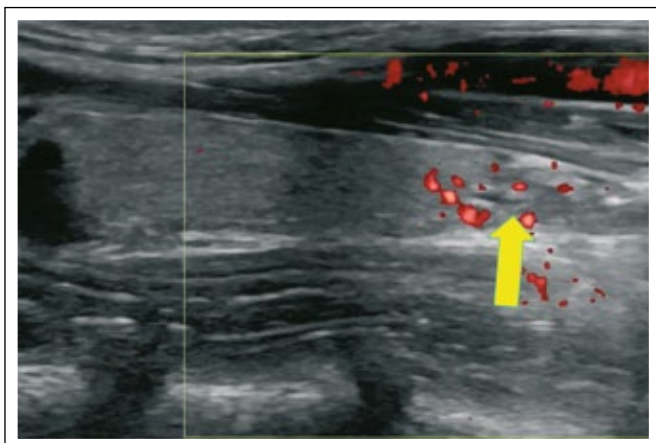


Abbildung 9: Längsschnitt durch die Schilddrüse nach der Ablation. Im kaudalen Drittel (Pfeil) zeigt sich ein vollständig kollabierter Zystenbalg.

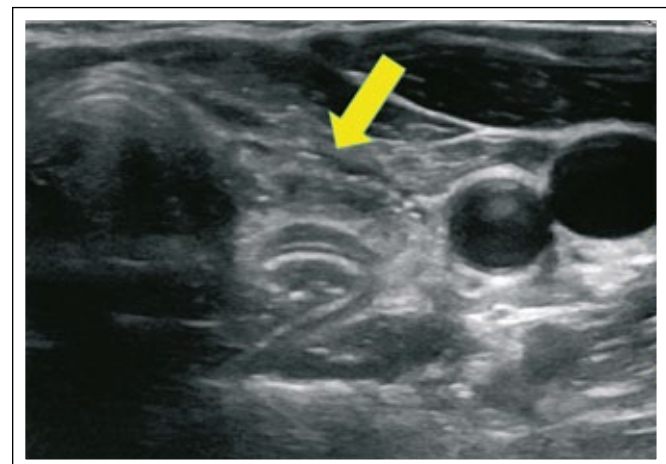


Abbildung 10: Kollabierte Zyste nach der Ablation (Pfeil). Horizontalschnitt.

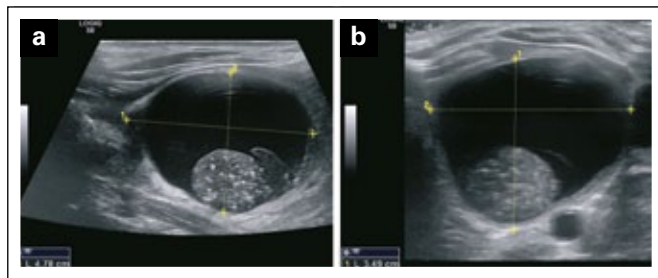


Abbildung 11: Längsschnitt (a) und Horizontalschnitt (b) durch eine 3,5 x 4,0 x 4,8 cm große Zyste mit lokaler Drucksymptomatik. Zystenvolumen 31 ml; auswärts bereits zweimal punktiert. In einem ersten Schritt wurde eine gezielte FNP des kugligen Knotenparenchyms durchgeführt (benigne Zytologie).

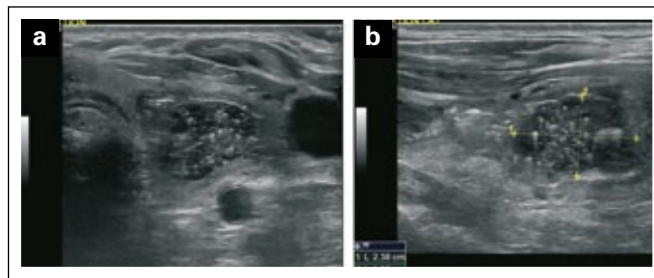


Abbildung 12: Nach vollständiger Zystenentleerung, Alkoholinstillation und Aspiration des Alkohols zeigt sich eine kollabierte Zyste mit einem Volumen von 5 ml. Die kleinsten echoreichen Reflexe innerhalb des echoarmen Knotenparenchyms sind Artefakte, die durch die Alkoholeinwirkung entstehen.

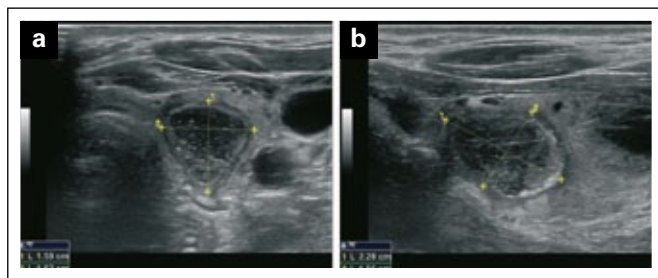


Abbildung 13: Sechs Monate nach der Punktion stellt sich ein kleiner narbiger Rest mit den Ausmaßen 1,6 x 1,6 x 2,3 cm dar, einem Volumen von 2,9 ml entsprechend. Die absolute Volumesreduktion zum Ausgangsbefund beträgt 91 %. Die Drucksymptomatik war bereits nach der Alkoholablation verschwunden.



Video 1: Gezeigt wird die Durchführung einer Alkoholablation einer Schilddrüsenzyste.

Literatur:

- Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4924–7.
- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3411–7.
- Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. Eur J Endocrinol 1997; 136: 240–50.
- Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 830–5.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. J Endocrinol Invest 2010; 33: 287–91.
- Paschke R, Hegedus L, Alexander E, et al. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. Nature Rev Endocrinol 2011; 7: 354–61.
- Kim YJ, Baek JH, Ha EJ, et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. Eur Radiol 2012; 22: 1573–8.
- Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5773–7.
- Sung JY, Baek JH, Kim YS, et al. One-step ethanol ablation of viscous cystic thyroid nodules. Am J Roentgenol 2008; 191: 1730–3.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Webseite: www.hormoninstitut-dobnig.at
E-Mail: harald.dobnig@hormoninstitut-dobnig.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12536
oder mittels Eingabe von A12536 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Player erforderlich)

Kinderleicht und einfach groß!

Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie
und Ihre Patienten.



HumatroPen 6, 12, 24 mg

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



Humatrope®
somatropin

Ein Hormon stellt sich vor: Sklerostin

K. Amrein

■ Einleitung und Historie

Sklerostin ist ein Glykoprotein, das vom SOST-Gen kodiert und hauptsächlich von Osteozyten produziert wird. Die Bedeutung von Sklerostin für den Knochenstoffwechsel wurde ursprünglich durch autosomal-rezessive genetische Mutationen bei verschiedenen Familien erkannt (Sklerostose und Van-Buchem-Erkrankung). Dabei haben die Betroffenen selbst bei schweren Traumata ein quasi fehlendes Frakturrisiko bei sehr hoher Knochendichte, entwickeln aber häufig mit zunehmendem Alter Hirnnervenschädigungen (z. B. in Form einer Facialisparesie) durch „Ummauerung“ der betroffenen Hirnnerven.

■ Wirkung

Über Sklerostin entfaltet der Osteozyt seine Mechanostat-Funktion entsprechend Änderungen in der mechanischen Beanspruchung des Knochens. Sklerostin hat antianabole Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel und ist ein wichtiger Regulator in der Wnt/ β -Catenin-Signalkaskade. Es bindet über Lrp5/6 an Osteoblasten und inhibiert die Knochenneubildung sowie die Osteoblastendifferenzierung.

■ Bedeutung als Biomarker

Im Tierversuch wurde gezeigt, dass die Expression von Sklerostin stark von der mechanischen Beanspruchung abhängt (mehr Belastung, niedrigeres Sklerostin – Immobilisierung, höheres Sklerostin) [1, 2]. Auch bei Menschen wurde im Zusammenhang mit Immobilisierung, etwa nach einem Schlaganfall, über erhöhte Sklerostinspiegel, verglichen mit einem Kontrollkollektiv, berichtet [3]. 90 Tage Bettruhe bei gesunden Männern führten zu einer 40%igen Erhöhung der Werte im Vergleich zur Baseline-Untersuchung [4]. Interessanterweise konnte eine kleine Interventionsstudie an prämenopausalen Frauen zeigen, dass ein mehrwöchiges intensives Bewegungsprogramm die Sklerostinspiegel signifikant senkte [5]. Andererseits korrelieren die Sklerostinspiegel auch mit der Knochenmasse (also z. B. höhere Knochenmasse bei Männern, höhere Sklerostinwerte) [6].

Die bisherigen Resultate zur Bedeutung von Sklerostin als Biomarker hinsichtlich Frakturrisiko sind leider enttäuschend: Wir und andere konnten keine eindeutige Assoziation von Sklerostin mit Frakturen oder Mortalität zeigen, zum Teil widersprechen sich die Resultate sogar klar [7–9].

Es liegt sehr wahrscheinlich keine lineare Beziehung vor, denn paradoxerweise kann ein hoher Sklerostinspiegel eine hohe Knochenmasse, aber auch Immobilisierung bedeuten. Bisher waren die Studien wohl zu klein, um eine definitive Aussage treffen zu können, außerdem sind weitere potenziell beeinflussende Faktoren wie Leber- und Nierenfunktion auch noch zu wenig bekannt, sodass eine abschließende Bewertung

der Bedeutung von Sklerostin als Biomarker noch nicht möglich ist.

Mittlerweile wurden auch bei speziellen Populationen Beobachtungen veröffentlicht: Bei Osteogenesis imperfecta sind Sklerostinspiegel und Knochenumbau niedriger [10], bei Typ-2-Diabetes sind die Sklerostinspiegel bei gleichzeitig niedrigeren Knochenumbaumarkern höher [11].

■ Therapeutische Anwendung

Sklerostin-Antikörper sind hochpotente Knochenanabolika [12]. Verschiedene Sklerostin-Antikörper (Romosozumab, Blososumab) sind bereits ausführlich im Tierversuch getestet worden und erste klinische Daten an Menschen liegen ebenfalls vor. Die ersten Ergebnisse bezüglich Knochendichte sind sehr vielversprechend (rascher und spektakulärer Zuwachs der Knochendichte). Beispielsweise erreichte subkutan gegebenes Romosozumab bei postmenopausalen Frauen in der Höchstdosis einen Anstieg von bis zu 11 % an der Lendenwirbelsäule innerhalb von 12 Monaten, verglichen mit 4 % unter oralem Alendronat und 7 % mit Teriparatid [13]. Blososumab erzielte in einer ähnlichen Population sogar bis zu 18 % Knochendichtezuwachs an der Wirbelsäule innerhalb eines Jahres. Beide Präparate haben in diesen ersten Studien nur wenige Nebenwirkungen (v. a. Lokalreaktionen), allerdings wird sich erst zeigen müssen, wie es mittel- und langfristig mit dem Nebenwirkungsprofil aussieht. Voraussichtlich werden die ersten Präparate 2017 erhältlich sein.

■ Ausblick

Zusammenfassend betrachtet ist Sklerostin ein wichtiger Spieler im delikaten Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels. Obwohl erste interessante Daten bezüglich einer möglichen klinischen Anwendung vorliegen, bleiben viele Details, insbesondere auch der potenzielle Nutzen als Biomarker zur Frakturprädiktion, unklar.

Literatur:

1. Moustafa A, Sugiyama T, Prasad J, et al. Mechanical loading-related changes in osteocyte sclerostin expression in mice are more closely associated with the subsequent osteogenic response than the peak strains engendered. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1225–34.
2. Robling AG, Bellido T, Turner CH. Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 354.
3. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2248–53.
4. Spatz JM, Fields EE, Yu EW, et al. Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1736–40.
5. Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH. Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal women: a cross-sectional and a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3691–9.
6. Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148–54.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, et al. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 489–94.
8. Zulc P, Bertholon C, Borel O, et al. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis

from the MINOS study. J Bone Miner Res 2013; 28: 855–64.

9. Amrein K, Dobnig H, Wagner D, et al. Sclerostin in institutionalized elderly women: associations with quantitative bone ultrasound, bone turnover, fractures, and mortality. J Am Geriatr Soc 2014; 62: 1023–9.

10. Kocjan R, Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, et al. Serum sclerostin levels are decreased in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E311–9.

11. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3744–50.

12. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet 2011; 377: 1276–87.

13. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2014; 370: 412–20.

Korrespondenzadresse:

Ass.-Prof. PD Dr. Karin Amrein, MSc
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz

Auenbruggerplatz 15

E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at



Fachkurzinformation zum Text auf Seite 151 und zum Inserat auf Seite 122

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 4782 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 Information:** 07/2013

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eucreas 50 mg/850 mg Filmtabletten, Eucreas 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: Eucreas ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: Eucreas ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden. Eucreas ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können. Eucreas ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma. Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung, definiert als eine Kreatinin-Clearance < 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.4). Akute Zustände, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie Dehydratation, schwere Infektionen, Schockzustände, intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4). Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, ein frischer Myokardinfarkt, Schockzustand. Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: 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

Aufbau eines österreichischen „Diverse Sex Development“- (DSD-) Kompetenznetzwerks – Ein Projekt der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ)

S. Riedl

Aus der Ambulanz für Endokrinologie, St. Anna Kinderspital, Wien,
und der Abteilung für pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien

■ Zusammenfassung

DSD zählen zu den „Rare Diseases“ mit einer Häufigkeit von etwa 1:4000 Fällen pro Jahr. Ihre medizinische Komplexität vor dem Hintergrund herausfordernder psychosozialer, medizinethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Fragestellungen bezüglich Geschlechtszuweisung, indizierter Eingriffe und deren Zeitpunkt erfordert eine strukturierte, interdisziplinäre Herangehensweise. Durch das nationale Kooperationsprojekt soll eine horizontale, vertikale und diagonale Vernetzung der klinischen Kernbereiche Endokrinologie, Chirurgie und Psychologie geschaffen und ein Expertisezentrum gemäß EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases; <http://www.eucerd.eu>) etabliert werden. Nationale Expertisezentren bilden die Basis für die internationale Kooperation auf EU-Ebene.

■ Einleitung/Hintergrund

Störungen der Geschlechtsentwicklung („disorders of sex development“ [DSD]), von der Frequenz (1:4000) her zu den „Orphan Diseases“ zählend, stellen Mediziner vor hochkomplexe An- und Herausforderungen bezüglich Diagnostik, Beratung und Management. Seit den 1990er-Jahren, als den Mediziner durch Selbsthilfegruppen (Intersex Society of North America) Verfehlungen und Versäumnisse der Vergangenheit, fußend auf der durch den US-amerikanischen Psychologen John Money begründeten Überbewertung sozial prägender Faktoren auf die Entwicklung von Geschlechtsidentität/-rolle, vor Augen geführt wurden, hat sich ein bedeutsamer Wandel in Denken und Herangehensweise an Betroffene mit DSD vollzogen. Der „Chicago-Consensus“, Ergebnis einer 2005 stattgefundenen Expertenrunde von führenden Mediziner und Psychologen, begründet bereits eine diese Erfahrungen integrierende Haltung der Medizin, so wenig, so spät und so „informiert/aufgeklärt“ wie möglich die Integrität betreffende Maßnahmen zu setzen, im Bewusstsein, dass Langzeit-Outcome-Studien betreffend subjektive Zufriedenheit in der Geschlechtsrolle und Lebensqualität bei DSD weitgehend fehlen und künftig einen Forschungsschwerpunkt darstellen müssen. Jedoch besteht weiterhin eine Diskrepanz zwischen tatsächlicher Umsetzung der Empfehlungen und dem Anspruch von einigen Betroffenen und in der Vergangenheit Geschädigten nach verbindlichen Richtlinien bis hin zu einem generellen Operationsverbot bei Kindern und nicht einwilligungsfähigen Jugendlichen.

Tatsächlich kann der medizinisch attestierte Krankheitswert bei einigen DSD infrage gestellt werden (vgl. im Englischen die alternative Verwendung von „*differences*“ statt „*disorders of sex development*“ für das Akronym DSD) bzw. entsteht Krankheitswert oder vielmehr ein medizinischer (Be-) Handlungsbedarf zum Teil erst durch medizinische Intervention.

■ Stellungnahme des Deutschen Ethikrats vom 23. Februar 2012

Ausgehend vom Auftrag des UN-Ausschusses CEDAW (Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination Against Women) an die Deutsche Bundesregierung, hat diese den Deutschen Ethikrat mit einer Stellungnahme zum Umgang mit Personen mit Intersexualität beauftragt. Da die Ethikratstellungnahme *per se* Anspruch auf Allgemeingültigkeit besitzt, auf international übereingekommenen Vorgaben basiert und keine entsprechende österreichische Erklärung existiert, ist sie in einem westlichen Kontext als repräsentativ zu sehen und damit auch für österreichische Belange zutreffend bzw. anwendbar.

Darin wird gefordert, dass Beratung, Diagnostik und Behandlung nur in speziell qualifizierten, interdisziplinären Kompetenzzentren durchgeführt werden. Die fortlaufende Betreuung soll in regionalen Behandlungszentren in enger Kooperation erfolgen. Die Versorgungsqualität der DSD-Patienten soll kontinuierlich wissenschaftlich – auch durch die Errichtung einer europaweiten, anonymisierten Datenbank – begleitet werden.

■ Europäischer Kontext: strukturierte Versorgungsmodelle für „Orphan Diseases“

T. Voigtländer hat alle Aspekte der Netzwerkversorgung seltener Erkrankungen auf Grundlage von EU-Richtlinien umfassend dargelegt. Bei den „Orphan Diseases“ handelt es sich zwar um seltene Erkrankungen (< 1:2000), die jedoch aufgrund ihrer Häufigkeit (ca. 8000) eine beträchtliche Zahl von Menschen (ca. 6–8 %) betreffen. Für Europa ist von 25–40 Millionen bzw. für den deutschsprachigen Raum von 5,9 Millionen auszugehen. Da es sich zu 80 % um genetische Erkrankungen handelt, die sich zu 50 % bereits im Kindes-/Jugendalter manifestieren, sind zu aller vorderst Pädiater ge-

fragt. Auf 5 Ebenen – der Ebene der Information, der medizinischen Versorgung, der Wissenschaft/Forschung, des Pflege-/Sozialwesens sowie bei weiteren sozialen und psychologischen Aspekten – gibt es beträchtliche Defizite, unter denen in erster Linie Patienten und Angehörige sowie medizinische Experten zu leiden haben und an deren Bewältigung erst ansatzweise in einzelnen Teilbereichen zu arbeiten begonnen wird.

COST (Cooperation in Science and Technology; <http://www.cost.eu>) stellt eines der ältesten EU-Rahmenprogramme zur Förderung von Wissenschaft und Forschung dar. Im Mai 2013 wurde die Aktion BM1303 „A systematic elucidation of differences of sex development“, eingebracht von Prof. Dr. Olaf Hiort, Universität Lübeck, angenommen, wo in 5 „Working Groups“ (1. „Harmonisation and Standardization of Clinical Phenotyping and Management“; 2. „Biology and Genetics“; 3. „Harmonisation of Laboratory Assessment“; 4. „Experiences and Perceptions of Research“; 5. „Dissemination and Capacity Building“) über 4 Jahre die Meilensteine eines zeitgemäßen klinischen Managements und die Basis für wissenschaftliche Langzeit-Kooperationsprojekte gelegt werden sollen. Im Zentrum steht ein gemeinsames Datenbankregister (<http://www.i-dsd.org>), zu dem alle teilnehmenden Zentren Zugang haben. OA Dr. Stefan Riedl ist Österreich-Vertreter im Management Committee (MC), Ass.-Prof. Dr. Alexander Springer, Abteilung für Kinderchirurgie, AKH, ist Vize-Chair der „Working Group 1“.

■ Anforderungen an ein DSD-Kompetenznetzwerk

Ein DSD-Kompetenznetzwerk erfordert die interdisziplinäre Kooperation und Vernetzung der Kernbereiche pädiatrische Endokrinologie, Psychologie, Kinderurologie bzw. -gynäkologie und -chirurgie sowie die Einbeziehung von Erwachsenenendokrinologie (bezüglich Transition), Genetik, spezialisierter Bildgebung, Pathologie und Labormedizin. Zusätzlich bedarf es einer Zusammenarbeit mit Vertretern des Medizinrechts, der Medizinethik und ggf. der transkulturellen Kommunikation. Weiters soll dem Anspruch von Selbsthilfegruppen und Interessensvertretungen Rechnung getragen werden, sodass Betroffene, Eltern und Peergroups in das Management beratend miteinbezogen werden. Ein solches interdisziplinäres Netzwerk gewährleistet neben der fachlich hochqualifizierten Versorgung den nötigen Informationsaustausch/-fluss, die entsprechende Aus- und Fortbildung der Behandler, die prospektive Patientendokumentation in Datenbanken zur Qualitätssicherung und die Verbesserung der Forschungsgrundlagen durch Zusammenarbeit auf wissenschaftlicher Basis.

Verschiedene Netzwerktypen werden dargestellt, die funktionell ineinandergreifen:

- horizontal (krankheitsgruppenspezifisches Netzwerk zwischen gleichrangigen Versorgungseinrichtungen),
- vertikal (verbindet krankheitsspezifisch die verschiedenen Ebenen der Gesundheitsversorgung) und
- diagonal (vereint krankheitsspezifisch verschiedene Berufsgruppen).

Für den gleitenden Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenenmedizin braucht es ein Transitionsnetzwerk, für die diagnostische Abklärung und Versorgung unklarer Patientenfälle ein integratives, multidisziplinäres Netzwerk.

Kernbausteine eines funktionierenden Netzwerks sind Expertisezentren, deren Qualitätskriterien europäischen Standards gemäß EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases) gerecht werden. Nur ein „gelebtes“ Netzwerk erfüllt auf transparente Weise die komplexen Anforderungen seltener Krankheiten und bietet dabei die erforderliche Flexibilität.

Die Etablierung eines nationalen österreichischen DSD-Kompetenznetzwerks sowie die Integration in ein europäisches Netzwerk gehen Hand in Hand und stellen einen wichtigen Beitrag im Schwerpunktbereich „Rare Diseases“ dar.

Weiterführende Literatur:

Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, et al. Zur Stellungnahme des Deutschen Ethikrates zu Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung (Intersexualität) – Positionspapier im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie. Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161: 145–52.

Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (2011) Richtlinie 2011/24/EU vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L88/45. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:DE:PDF>

Hiort O, Wünsch L, Cods M, et al. Requirements for a multicentric multidisciplinary

nary registry on patients with disorders of sex development. J Pediatr Urol 2012; 8: 624–8.

<http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-intersexualitaet.pdf>

Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics 2006; 118: e488–e500.

Rat der Europäischen Union (2009) Empfehlung (2009/C151/02) vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten. Amtsblatt der Europäischen Union C151/7. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:DE:PDF>

Voigtländer T. Orphan Diseases – Warum seltene Erkrankungen viele Netzwerke brauchen. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 863–75.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Stefan Riedl
Ambulanz für Endokrinologie
St. Anna Kinderspital GmbH
A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 6
Abteilung für pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

■ Subclinical and Overt Thyroid Dysfunction and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: a Large Population Study

Selmer C, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2372–82.

Abstract

Context: Thyroid dysfunction has been associated with both increased all-cause and cardiovascular mortality, but limited data are available on mild thyroid dysfunction and cause-specific mortality.

Objective: The objective of the study was to examine the risk of all-cause mortality, major adverse cardiovascular events (MACEs), and cause-specific events in subjects with overt and subclinical thyroid dysfunction.

Design: This was a retrospective cohort study.

Setting and Participants: Participants in the study were subjects who underwent thyroid blood tests, without prior thyroid disease, consulting their general practitioner in 2000–2009 in Copenhagen, Denmark.

Main Outcome Measure: All-cause mortality, MACEs, and cause-specific events identified in nationwide registries were measured.

Results: A total of 47.327 (8.4 %) deaths occurred among 563.700 included subjects [mean age 48.6 (SD $\pm$ 18.2) y; 39 % males]. All-cause mortality was increased in overt and subclinical hyperthyroidism [age adjusted incidence rates of 16 and 15 per 1000 person-years, respectively; incidence rate ratios (IRRs) 1.25 [95 % confidence interval (CI) 1.15–1.36] and 1.23 (95 % CI 1.16–1.30)] compared with euthyroid (incidence rate of 12 per 1000 person-years). Risk of MACEs was elevated in overt and subclinical hyperthyroidism [IRRs 1.16 (95 % CI 1.05–1.27) and 1.09 (95 % CI 1.02–1.16)] driven by heart failure [IRRs 1.14 (95 % CI 0.99–1.32) and 1.20 (95 % CI 1.10–1.31)]. A reduction of all-cause mortality was observed in subclinical hypothyroidism with TSH of 5–10 mIU/L [IRR 0.92 (95 % CI 0.86–0.98)].

Conclusions: Heart failure is the leading cause of an increased cardiovascular mortality in both overt and subclinical hyperthyroidism. Subclinical hypothyroidism with TSH 5–10 mIU/L might be associated with a lower risk of all-cause mortality.

Die retrospektive Kohortenstudie von Selmer et al. geht der Frage nach, inwieweit Schilddrüsendysfunktionen Einfluss auf die Gesamtmortalität im Allgemeinen und kardiovaskuläre Ereignisse im Besonderen haben. Dass Schilddrüsendysfunktionen mit erhöhter Gesamtmortalität und auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind, ist bekannt. Der eindeutige Zusammenhang zwischen Hypo- oder Hyperthyreose und ursachenspezifischer Mortalität ist jedoch in der Literatur nicht ausreichend belegt.

563.700 bisher schilddrüsengesunde Einwohner Kopenhagens, die in der Zeit zwischen 2000 und 2009 ihre Hausärzte besuchten, wurden in die Studie eingeschlossen. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 61 % Frauen, das mittlere Alter betrug 48,6 Jahre, der jüngste Patient war 18 Jahre alt. Nicht inkludiert wurden Patienten, die bereits unter schilddrüsenspezifischer Therapie standen, sowie Patienten mit kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder malignen Erkrankungen in der Anamnese.

In den Ergebnissen zeigte sich eine erhöhte Gesamtmortalität bei Patienten mit subklinischer und manifester Hyperthyreose im Vergleich zu euthyreoten Patienten. Ebenso war das Risiko für relevante kardiovaskuläre Ereignisse (hauptsächlich Herzversagen) erhöht. Allerdings konnte weder bei subklinischer noch manifester Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall als isoliertes Ereignis festgestellt werden.

47.327 Patienten von 563.700 starben im Untersuchungszeitraum, das sind 8,4 %. Die Gesamtmortalität war bei Frauen (> 65) mit einem TSH-Wert von 5–10 mIU/L (= latente Hypothyreose) niedriger.

■ The Effects of Levothyroxine Replacement or Suppressive Therapy on Health Status, Mood, and Cognition

Samuels MH, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 843–51.

Abstract

Context: TSH-suppressive doses of levothyroxine (L-T4) have adverse effects on bone and cardiac function, but it is unclear whether central nervous system function is also affected.

Objective: The aim of the study was to determine whether women receiving TSH-suppressive L-T4 doses have decrements in health status, mood, or cognitive function.

Design and Setting: A cross-sectional comparison was made among 3 groups of women in an academic medical center research clinic. Participants underwent testing at a single outpatient visit.

Patients: 24 women receiving chronic TSH-suppressive L-T4 doses, 35 women receiving chronic replacement L-T4 doses, and 20 untreated control women participated in the study.

Main Outcome Measures: We measured health status (SF-36), mood (Profile of Mood States, Symptom Checklist 90-R, Affective Lability Scale), and cognitive function (declarative memory [Paragraph Recall], working memory [N-back, Subject Ordered Pointing], motor learning [Pursuit Rotor, Motor Sequence Learning Test], and executive

function [Letter Cancellation Test, Trail Making Test, Iowa Gambling Test]).

Results: Women receiving TSH-suppressive or replacement L-T4 doses had decrements in health status and mood compared to healthy controls. These decrements were more pronounced in women receiving replacement, rather than suppressive, L-T4 doses. Memory and executive function were not affected in either treated group, compared to healthy controls.

Conclusions: Women receiving TSH-suppressive doses of L-T4 do not have central nervous system dysfunction due to exogenous subclinical thyrotoxicosis, but TSH-suppressed and L-T4-replaced women have slight decrements in health status and mood that may be related to self-knowledge of the presence of a thyroid condition or other uncharacterized factors. These mood alterations do not impair cognitive function.

Den Einfluss der Schilddrüsenhormongabe (suppressive Therapie oder Substitutionstherapie) auf den allgemeinen Gesundheitszustand, die Stimmungslage und den kognitiven Status von Frauen untersucht die Arbeit von Samuels et al.

Patientinnen mit Hypothyreose werden mit Schilddrüsenhormon behandelt, Ziel ist ein normaler TSH-Spiegel. Patientinnen nach Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms erhalten in der Regel eine suppressive Schilddrüsenhormongabe, Ziel ist ein erniedrigter TSH-Spiegel. Dadurch soll ein Schilddrüsenkarzinomrezidiv verhindert werden.

Hohe Schilddrüsenhormondosen, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, können sowohl Herzrhythmusstörungen als auch Osteoporose verursachen. Ob eine solche Therapie die Funktion des ZNS negativ beeinflusst, ist aber nicht bekannt.

Ziel dieser Querschnitt-Vergleichsstudie war es, den allgemeinen Gesundheitszustand, die Stimmungslage und den kognitiven Status von Patienten, die unter TSH-suppressiver Behandlung stehen, mit denen jener zu vergleichen, die eine normale Schilddrüsenfunktion haben. Hierzu wurden 24 Patientinnen unter suppressiver Therapie (Gruppe 1), 35 Patientinnen mit Hypothyreose und adäquater Schilddrüsenhormontherapie (Gruppe 2) und 20 Patientinnen mit normalem Schilddrüsenstatus (Gruppe 3) eingeschlossen. Bei allen wurden Gesundheitsstatus, Stimmungslage sowie kognitive und exekutive Funktionen mit entsprechenden standardisierten Testverfahren untersucht.

Die Ergebnisse zeigten für die Gruppen 1 und 2 eine Abnahme des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie der Stimmungslage im Vergleich zu den Schilddrüsen gesunden der Gruppe 3. Das Erinnerungsvermögen und die exekutiven Funktionen waren bei keiner der Gruppen beeinträchtigt. Die Beeinträchtigung bei Gesundheitszustand und Stimmungslage bei Patientinnen mit Schilddrüsenhormontherapie (beide Behandlungsgruppen) wurden auf unspezifische Faktoren wie subjektives Krankheitsgefühl zurückgeführt. Diese Stimmungsalteration verursachte aber keine Verschlechterung der kognitiven Funktionen.

■ Hypothyroidism and Risk of Mild Cognitive Impairment in Elderly Persons: a Population-Based Study

Parsaik AK, et al. JAMA Neurol 2014; 71: 201–7.

Abstract

Context: An association of clinical and subclinical hypothyroidism with mild cognitive impairment (MCI) has not been established.

Objective: To evaluate the association of clinical and subclinical hypothyroidism with MCI in a large population-based cohort.

Design, Setting, and Participants: A randomized, cross-sectional, population-based cohort study was conducted in Olmsted County, Minnesota. Participants were aged 70 to 89 years on October 1, 2004, and were without documented prevalent dementia. A total of 2050 participants were evaluated and underwent in-person interview, neurologic evaluation, and neuropsychological testing to assess performance in memory, attention/executive function, and visuospatial and language domains. Participants were categorized by consensus as being cognitively normal, having MCI, or having dementia according to published criteria. Clinical and subclinical hypothyroidism were ascertained from a medical records linkage system.

Main Outcomes and Measures: Association of clinical and subclinical hypothyroidism with MCI.

Results: Among 1904 eligible participants, the frequency of MCI was 16 % in 1450 individuals with normal thyroid function, 17 % in 313 persons with clinical hypothyroidism, and 18 % in 141 individuals with subclinical hypothyroidism. After adjusting for covariates (age, educational level, sex, apolipoprotein E ϵ 4, depression, diabetes mellitus, hypertension, stroke, body mass index, and coronary artery disease) we found no significant association between clinical or subclinical hypothyroidism and MCI (odds ratio [OR], 0.99 [95 % CI, 0.66–1.48] and 0.88 [0.38–2.03], respectively). No effect of sex interaction was seen on these effects. In stratified analysis, the odds of MCI with clinical and subclinical hypothyroidism among men was 1.02 (95 % CI, 0.57–1.82) and 1.29 (0.68–2.44) and, among women, was 1.04 (0.66–1.66) and 0.86 (0.37–2.02), respectively.

Conclusions and Relevance: In this population-based cohort of elderly people, neither clinical nor subclinical hypothyroidism was associated with MCI. Our findings need to be validated in a separate setting using the published criteria for MCI and confirmed in a longitudinal study.

Hypothyreose führt zu zahlreichen unspezifischen kognitiven Problemen wie Gedächtnisstörung, depressive Verstimmung und mentale Verlangsamung. Diese Symptome können aber auch durch andere Erkrankungen als Hypothyreose verursacht sein. Eine Besserung der genannten Symptome durch Schilddrüsenhormontherapie kann also nur dann erwartet werden, wenn diese ausschließlich durch die Hypothyreose bedingt sind.

Die vorliegende Arbeit von Parsaik et al. untersucht einen möglichen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und milden kognitiven Funktionsstörungen im Alter.

Die randomisierte, populationsbasierte Kohortenstudie wurde in Olmstedt-County in Minnesota durchgeführt und schloss letztlich 1904 Patienten zwischen 70 und 89 Jahren ohne Demenzanamnese ein. Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Sprachbereiche wurden evaluiert, manifeste oder subklinische Hypothyreose wurde erfasst.

Die Teilnehmer wurden in 3 Gruppen eingeteilt: normale kognitive Funktion (Gruppe 1), milde kognitive Störung (Gruppe 2), demente Patienten (Gruppe 3).

Relevanz der Studien

- In diesen 3 rezenten Studien wurde einerseits der Einfluss von subklinischen oder manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen, andererseits der Effekt der Levothyroxin-Therapie auf Mortalität, kognitive Funktionen bzw. Stimmungslage untersucht.
- Herzversagen ist die Hauptursache für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei manifester und subklinischer Hypothyreose.
- Subklinische Hypothyreose mit TSH 5–10 mIU/L könnte mit niedrigerer Gesamtmortalität assoziiert sein.
- Schilddrüsenhormontherapie (mit normalem oder supprimiertem TSH) vermindert die kognitiven Funktionen nicht, die behandelten Frauen weisen aber eine geringe Beeinträchtigung ihrer Stimmungslage auf.
- Es besteht derzeit keine eindeutige Assoziation zwischen latenter/manifester Hypothyreose und milder kognitiver Funktionsstörung. Auf ein Hypothyreose-Screening kann aufgrund kontroverser Datenlage bei Patienten mit milder kognitiver Insuffizienz nicht verzichtet werden.

Eine milde kognitive Funktionsstörung zeigten 16 % von 1450 Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion, 17 % von 313 Patienten mit manifester Hypothyreose und 18 % von 141 Patienten mit latenter Hypothyreose.

So konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen manifester/latenter Hypothyreose und milden kognitiven Störungen gefunden werden.

Korrespondenzadressen:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Amir Kurtaran
Vorstand des nuklearmedizinischen
Instituts
Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: amir.kurtaran@wienkav.at



Dr. Brigitta Schmoll-Hauer
Institut für Nuklearmedizin
Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: brigitta.schmoll-hauer@wienkav.at



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. Annemarie Hengl

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

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-

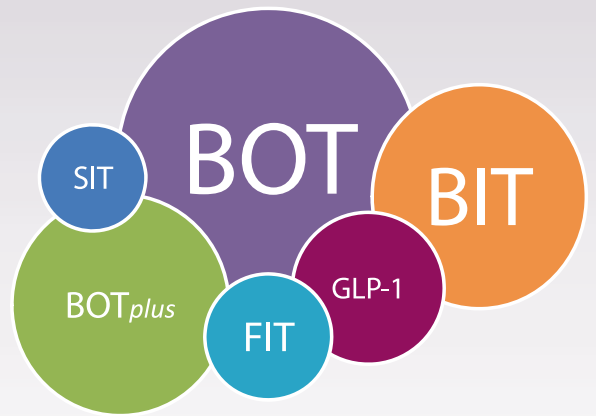
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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



MEINE



NSULINE UND ICH,
EIN IDEALES TEAM.

EINFACH^{1,2} & SICHER³⁻⁵

BOT

LANTUS
Insulin glargin

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

BOT_{plus}

LANTUS & **APIDRA**
Insulin glargin Insulingulin

SANOFI DIABETES
ÜBER 90 JAHRE INSULINERFAHRUNG



Xigduo™ Dapagliflozin/Metformin-Fixkombination (Xigduo™) ab 1. August erstattet

Im Jänner 2014 erhielt die Dapagliflozin/Metformin-Fixkombination (Xigduo™) die Zulassung der European Medicines Agency (EMA). Bereits ab 1. August wird Xigduo™ in Österreich für die Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes erstattet.

Zur Dapagliflozin/Metformin-Kombinationstherapie gibt es mittlerweile publizierte 4-Jahres-Daten, die die Langzeitwirkung über 208 Wochen belegen [1]. Eine Metaanalyse weist darauf hin, dass die Dapagliflozin/Metformin-Kombination nach 1 Jahr eine vergleichbar gute HbA_{1c}-Kontrolle bietet wie Metformin kombiniert mit DPP-4-Hemmern, Glitazonen oder Sulfonylharnstoffen, dies bei ähnlichem oder geringerem Hypoglykämierisiko und dem zusätzlichen Benefit einer Gewichtsreduktion [2].

Xigduo™-Tabletten (Dapagliflozin/Metformin) sind in den **Dosierungen 5 mg/850 mg und 5 mg/1000 mg** verfügbar und werden unter folgenden **Kriterien** breit erstattet [3]: Die Behandlung mit Dapagliflozin/Metformin hat nur als Second-line-Therapie zu erfolgen:

- nach Metformin-Monotherapie oder



- als **Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen** oder
- als **Kombinationspartner mit Insulin**.
- Bei Patienten mit Diabetes Typ II
- Die Behandlung darf erst ab einem HbA_{1c} > 7 begonnen werden.
- Dapagliflozin/Metformin wird in Kombination mit Pioflitazon, Gliniden oder DPP-4-Hemmern nicht erstattet.
- Kein Einsatz bei Patienten > 75 Jahren, bei Neoplasien der Harnblase oder bei mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert nach Kreatinin-Clearance < 60 ml/min).
- Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter gemäß Fachinformation.
- Alle 6 Monate ist eine HbA_{1c}-Bestimmung durchzuführen.
- Dapagliflozin/Metformin eignet sich für eine chef(kontroll)ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

Literatur:

1. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized,

double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11: 43.

2. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 433–42.

3. Verschreibungskriterien lt. Erstattungskodex. Stand 01.08.2014.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:



AstraZeneca Österreich GmbH
Dr. Tamara Meixner
Brand Manager Diabetes
A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7
E-Mail:
tamara.meixner@astrazeneca.com

ID 183412, 07/2014

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten, Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika. **ATC-Code:** A10BD15. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O entsprechend 5 mg Dapagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Hypromellose (E463), Mikrokristalline Cellulose (E460(ii)), Magnesiumstearat (E470b), Carboxymethylstärke Natrium (Typ A); **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1520(iii)), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III) hydroxid oxid x H₂O (E172), Eisen(III) oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle; bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird; in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen); bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. **Gegenanzeigen:** Xigduo ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile; diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma; moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance < 60 ml/min; GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation); akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie: Dehydratation, schwere Infektion, Schock; einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebeshypoxie führen kann, wie: Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich erlittener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation); akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Inhaber der Zulassung:** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.** Stand: 01/2014

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 $\geq 3 \%$ 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 $\geq 3 \%$ 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–S18.

Fachkurzinformation siehe Seite 143

Weitere Informationen:

Novartis Pharma
A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw Weg 17
Tel.: 01/86657-0
E-Mail: novartis.austria@novartis.com

Aufnahme der Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Vipidia™ (Alogliptin), Vipdomet™ (Alogliptin und Metformin) und Incresync™ (Alogliptin und Pioglitazon) in die Fachinformation

Takeda Pharmaceuticals International GmbH („Takeda“) gab bekannt, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) seine Empfehlung für die Übernahme der eingereichten Aktualisierungen der Fachinformationen (SmPCs) für Vipidia™ (Alogliptin) und die Fix-Kombinationstherapien (FDC) Vipdomet™ (Alogliptin und Metformin) und Incresync™ (Alogliptin und Pioglitazon) abgegeben hat. Die Fachinformation des zur Behandlung von Typ-2-Diabetes indizierten Alogliptin enthält jetzt Daten zur nachgewiesenen kardiovaskulären Sicherheit dieser Therapie. Typ-2-Diabetes ist die häufigste Form von Diabetes, welche 85–95 % aller Fälle ausmacht und 382 Millionen Menschen weltweit betrifft [1].

Die CHMP-Empfehlung für jedes Alogliptin-haltige Medikament bezieht sich auf die Ergebnisse aus zwei klinischen Studien. Zu den Änderungen an den Fachinformationen für Vipidia™, Vipdomet™ und Incresync™ gehören zusätzliche Informationen zur kardiovaskulären Sicherheitsstudie EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes: AlogliptIN vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome). Außerdem umfassen die Änderungen für Vipidia™ und Vipdomet™ auch auf den aktuellsten Stand gebrachte Ergebnisse der klinischen Studie ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus) [2–5]. EXAMINE wurde an 5380 Typ-2-Diabetes-Patienten mit kürzlich aufgetretenem akutem Koronarsyndrom (ACS) und hohem zugrunde liegendem KV-Risiko durchgeführt.

Ziel von EXAMINE war es, die Auswirkungen von Alogliptin im Vergleich zu Placebo auf das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse



se (MACE, major adverse CV events) zu untersuchen, wenn beide als Zusatz zu einer Therapie, die sich an gültigen Behandlungsstandards orientiert, verabreicht werden.

ENDURE war eine dreiarmlige, multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Evaluierung der Dauerhaftigkeit von Sicherheit und Wirksamkeit von Alogliptin im Vergleich zu Glipizid, beide jeweils in Kombination mit Metformin [4].

„Die Empfehlungen des CHMP für Vipidia™, Vipdomet™ und Incresync™ sind ein Ansporn für uns, da kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursachen von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes darstellen“, so Dr. Elisabeth Genestin, Medical Affairs Director im Bereich kardio-metabolischer Krankheitsbilder, Takeda, Europa und Kanada. „Das Vorliegen von solidem Datenmaterial als Nachweis, dass Alogliptin das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nicht erhöht, ist für Angehörige der Gesundheitsberufe, die Patienten mit Typ-2-Diabetes behandeln, wichtig.“

Die wesentlichsten Änderungen sind:

- Ein Update des Abschnitts zur klinischen Sicherheit:
Ergebnisse aus der EXAMINE-Studie zeigten, dass die Verwendung von Alogliptin das Risiko eines MACE im Vergleich zu Placebo nicht erhöhte (Risikoquotient: 0,96; einseitiges 99%-CI: 0–1,16). In der Alogliptin-Gruppe trat bei 11,3 % der Patienten ein MACE auf im Vergleich zu 11,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe [3]. Dies ist eine Bestätigung der Ergebnisse aus einer gepoolten Analyse von Daten aus 13 Studien,

in denen die Gesamtinzidenzen für MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall, bei Patienten unter Behandlung mit 25 mg Alogliptin, aktiver Kontrolle oder Placebo vergleichbar waren [3–5]. Außerdem waren die in dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie von Prüfarzten gemeldeten hypoglykämischen Ereignisse bei Patienten, denen Placebo verabreicht wurde (6,5 %), und bei Patienten, die Alogliptin erhielten (6,7 %), vergleichbar, in beiden Fällen zusätzlich zur Standardtherapie [3–5].

- Ein Update des Abschnitts zur klinischen Wirksamkeit:
Ergebnisse aus der ENDURE-Studie zeigten, dass die einmal tägliche zusätzliche Verabreichung von 25 mg Alogliptin bei einer Metformin-Therapie zur glykämischen Kontrolle in Woche 52 zu Verbesserungen des HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert führte, die in Woche 104 noch anhielten [3–5]. In Woche 52 war die HbA_{1c}-Reduktion durch Alogliptin plus Metformin vergleichbar mit jener, die durch Glipizid plus Metformin verursacht wurde. In Woche 104 war die HbA_{1c}-Reduktion durch Alogliptin 25 mg plus Metformin statistisch signifikant größer als jene, die durch Glipizid plus Metformin verursacht wurde.

Literatur:

1. International Diabetes Federation. IDF Atlas, 6th ed. <http://www.idf.org/diabetesatlas> (Zuletzt gesehen: 8.9.2014)
2. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema> (Zuletzt gesehen: 8.9.2014)

3. Vipidia Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf (Zuletzt gesehen: 8.9.2014)

4. Vipdomet Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002654/WC500152141.pdf (Zuletzt gesehen: 8.9.2014)

5. Incresync Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002178/WC500152197.pdf (Zuletzt gesehen: 8.9.2014)

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Lou Cloos

A-1120 Wien, Technologiestraße 5

EURO PLAZA, Gebäude F

E-Mail: jean-lou.cloos@takeda.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Vipidia 25 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 25 mg Alogliptin. Vipidia 12,5 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Vipidia ist für Erwachsene ab 18 Jahren, die an Typ-2-Diabetes mellitus leiden, indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung, darunter Insulin, zu verbessern, wenn diese, zusammen mit Diät und körperlicher Betätigung, für keine ausreichende Blutzuckerkontrolle sorgen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika; Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren. **ATC-Code:** A10BH04. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dänemark. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0913v2]

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Vipdomet ist zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert: • zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit der Kombination von Alogliptin und Metformin behandelt werden. • in Kombination mit Pioglitazon (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, deren Blutzucker mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und Pioglitazon unzureichend eingestellt ist. • in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulin-Dosis und eine Monotherapie mit Metformin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer. • Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma. • Mittelschwere und schwere Einschränkung der Nierenfunktion und Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min). • Akute Erkrankungen, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie: – Dehydrierung; – schwere Infektion; – Schock. • Akute oder chronische Krankheiten, die zu einer Gewebhypoxie führen können, wie: – kardiale oder respiratorische Insuffizienz; – kürzlich aufgetretener Herzinfarkt; – Schock. • Eingeschränkte Leberfunktion. • Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika; Kombinationen mit oralen Antidiabetika. **ATC-Code:** A10BD13. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dänemark. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0913v2]

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Incresync 25 mg/30 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon. **Sonstige Bestandteile:** 121 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172). Incresync 25 mg/45 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon. **Sonstige Bestandteile:** 105 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172). Incresync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon. **Sonstige Bestandteile:** 121 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs, Glycerolmonooleat. Incresync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon. **Sonstige Bestandteile:** 105 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs, Glycerolmonooleat. **Anwendungsgebiete:** Incresync ist als Behandlung der zweiten oder dritten Wahl bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert: • als Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten) zu verbessern, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit Pioglitazon unzureichend eingestellt ist und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. • in Kombination mit Metformin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten) zu verbessern, deren Blutzucker mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und Pioglitazon unzureichend eingestellt ist. Darüber hinaus kann Incresync angewendet werden, um die Gabe von einzelnen Alogliptin- und Pioglitazon-Tabletten bei jenen mindestens 18 Jahre alten erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu ersetzen, die bereits mit dieser Kombination behandelt werden. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Incresync-Behandlung sollen Patienten nochmals untersucht werden, um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA1c). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, solle Incresync abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potenziellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollen die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Incresync weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer. • Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA-Stadien I bis IV). • Eingeschränkte Leberfunktion. • Diabetische Ketoazidose. • Bestehender Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte. • Ungeklärte Makrohämaturie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika; Kombinationen mit oralen Antidiabetika. **ATC-Code:** A10BD09. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dänemark. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0913v2]

Stufenweise prandiale Intensivierung mit NovoRapid® – ein effektiver und patientenfreundlicher Therapieansatz zur Blutzuckerkontrolle

Für die Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT) ist bereits gezeigt worden, dass die sequenzielle Intensivierung von 1× auf 2× und schließlich 3× täglich ein wirksames und einfaches Therapiekonzept ist [1].

Mit der FullSTEP®-Studie gibt es nun vergleichbare Erkenntnisse zur Intensivierung einer Basalinsulin-unterstützten oralen Therapie (BOT) durch stufenweise Hinzugabe eines prandialen Insulins [2].

Besonders Menschen mit einem abwechslungsreichen Lebensstil profitieren von der Flexibilität, die ihnen eine Basis-Bolus-Therapie (BBT) ermöglicht. Für viele ist es allerdings ein großer Schritt von einer 1× täglichen Injektion eines Basalinsulins auf eine konventionelle BBT mit zusätzlich 3× täglichem Bolusinsulin.

Das Ziel der FullSTEP®-Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit einer stufenweisen Intensivierung der BOT mit prandialem Insulin bezüglich der Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer konventionellen BBT zu zeigen.

Patientendemographie und Studiendesign

Die FullSTEP®-Studie hatte ein „Treat-to-Target“-Design und eine Beobachtungsdauer von 32 Wochen. Es wurden 401 Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender BOT in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer waren ca. 60 Jahre alt mit einer Diabetesdauer von fast 13 Jahren, ihr BMI betrug ca. 31 kg/m² und das durchschnittliche HbA_{1c} 7,9 %.

Diese Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert: Die eine Gruppe verwendete von Anfang an zu allen drei Hauptmahlzeiten zusätzlich ein Bolusinsulin (Basis-Bolus-Gruppe). Die andere Gruppe wurde angewiesen, zunächst

nur 1× täglich zur größten Hauptmahlzeit ein prandiales Insulin zu geben (stufenweise Intensivierungsgruppe). Erreichten die Patienten das HbA_{1c}-Ziel von < 7 % nicht, wurde ab Woche 11 zusätzlich zur zweitgrößten Hauptmahlzeit und ab Woche 22 auch zur dritten Hauptmahlzeit ein Bolusinsulin appliziert.

HbA_{1c}-Senkung vergleichbar, Hypoglykämierate geringer

Am Ende der Studie betrug das HbA_{1c} der stufenweisen Intensivierungsgruppe 6,92 %, das der Basis-Bolus-Gruppe 6,78 %; die Differenz betrug 0,14 % (95 %-CI: -0,02–0,30), womit der primäre Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit erreicht wurde.

Trotz gleichwertiger Blutzuckereinstellung hatten die Patienten der stufenweisen Intensivierungsgruppe signifikant weniger Hypoglykämien als die Patienten der Basis-Bolus-Gruppe (RR = 0,58, $p < 0,0001$).

Höhere Patientenzufriedenheit

Anhand des DiabMedSat-Fragebogens wurde die Therapiezufriedenheit der Stu-

dienteilnehmer ermittelt. Die stufenweise Intensivierung wurde sowohl insgesamt ($p = 0,0072$) als auch für die beiden Unterkategorien „Effektivität“ ($p = 0,0042$) und „Belastung“ ($p = 0,0025$) signifikant besser bewertet. Die größere Patientenzufriedenheit ist möglicherweise auch der Grund für die im Vergleich zur Basis-Bolus-Gruppe deutlich niedrigere Drop-out-Rate in der stufenweisen Intensivierungsgruppe (Abb. 2).

Fazit

Die stufenweise Intensivierung einer BOT mit NovoRapid® ist im Hinblick auf die Blutzuckereinstellung einer konventionellen BBT nicht unterlegen. Das vergleichbare HbA_{1c} wird mit einer statistisch signifikant niedrigeren Rate an Hypoglykämien erreicht. Die Patientenzufriedenheit war in der Gruppe der stufenweisen Therapieintensivierung signifikant höher als in der BBT-Gruppe, was möglicherweise die fast um die Hälfte geringere Drop-out-Rate in der Gruppe der stufenweisen Intensivierung erklärt.

Somit ist die stufenweise Intensivierung mit einem prandialem Insulin ein effektiver, im Bezug auf die Rate an Hypoglykämien sicherer und patientenfreundlicher Therapieansatz.

Literatur:

1. 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.
2. 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.

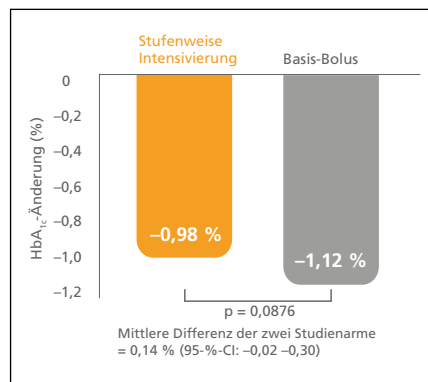


Abbildung 1: Vergleichbare HbA_{1c}-Senkung © Novo Nordisk

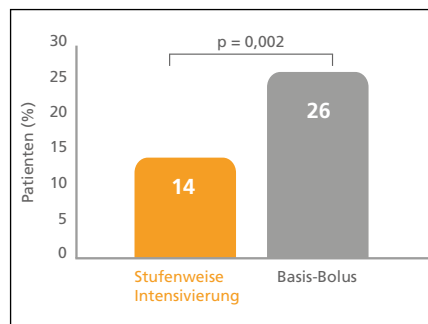


Abbildung 2: Fast um die Hälfte geringere Drop-out-Rate in der stufenweisen Intensivierung © Novo Nordisk

Fachkurzinformation siehe Seite 155

Weitere Informationen:



Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Carolin Hüttinger
A-1010 Wien, Opernring 3
E-Mail: chut@novonordisk.com

UIN: 1420101HCPNR.

NovoRapid® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

NovoRapid® Penfill® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone/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, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information:** 11/2013

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.

NovoRapid® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

1. Bezeichnung Des Arzneimittels HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten.

Somatropin wird in *Escherichia coli* Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** *Kinder* HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elterbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < - 2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). *Erwachsene* HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranelliher Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (< 2 SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Somatotropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorstadium abgebrochen werden. HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** *Zylinderampullen:* Mannitol, Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. *Lösungsmittelspritze:* Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H., Wien Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Kurzfachinformation: April 2013.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche (Patrone/ KwikPen). Humalog (Mix25) (Mix50) 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) {weiße, sterile Suspension}. 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) {Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.} Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogon mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), {[2,20 mg/ml]}, Phenol ([0,80 mg/ml]), {[1,00 mg/ml]}, Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** April 2011

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase 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

3 TYPEN GEGEN TYP-2-DIABETES.

GELBE BOX (RE1)

DER
DPP4-HEMMER
MIT HERZ



- niedrige Hypoglykämieinzidenz¹
- geprüfte kardiovaskuläre Sicherheit von Alogliptin⁴
- potente Power-Kombis^{2,3}

NEW
VipidiaTM
Alogliptin

NEW
VipdometTM
Alogliptin + Metformin

NEW
IncresyncTM
Alogliptin + Pioglitazon