

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

BMI-Referenzwerte für österreichische Knaben und Mädchen
M. Mayer, A. Gleiss, G. Häusler, M. Borkenstein, K. Kapelari, G. Köstl,
M. Lassi, M. Schemper, K. Schmitt, P. Blümel

Endokrinologische Behandlung der Geschlechtsdysphorie
bei Menschen mit Geschlechtsinkongruenz
N. Flütsch

Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel
K. Rufinatscha, C. Ress, K. Salzmann, G. Staudacher, H. Tilg, S. Kaser

RUBRIKEN

Ein Hormon stellt sich vor: Irisin
A. Fenzl, F. W. Kiefer

Der Schilddrüsenfall: Lymphknoten – Teil 1
S. Meng

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

Kongressbericht
R. W. Gasser

**Bestellen Sie
Ihr Gratis-e-Abo:**

www.kup.at/gratis-abo

Member of the



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

Offizielles Organ folgender Gesellschaften



ÖSTERREICHISCHE
SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION



Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte
der Insulintherapie!

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

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

Inhalt

Editorial	37
A. Luger	
REVIEWARTIKEL	
BMI-Referenzwerte für österreichische Knaben und Mädchen	38
M. Mayer, A. Gleiss, G. Häusler, M. Borkenstein, K. Kapelari, G. Köstl, M. Lassi, M. Schemper, K. Schmitt, P. Blümel	
Endokrinologische Behandlung der Geschlechtsdysphorie bei Menschen mit Geschlechtsinkongruenz	42
N. Flütsch	
Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel	50
K. Rufinatscha, C. Ress, K. Salzmann, G. Staudacher, H. Tilg, S. Kaser	
RUBRIKEN	
Ein Hormon stellt sich vor	
Irisin	52
A. Fenzl, F. W. Kiefer	
Der Schilddrüsenfall	
Lymphknoten – Teil 1	54
S. Meng	
News-Screen	56
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran	
Kongressbericht	
20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel gemeinsam mit der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft, 18.–20. März 2015, Medizin Zentrum Anichstraße, Innsbruck	60
R. W. Gasser	
Aktuelles	
Austrian Neuroendocrine Tumour Society – Eine neue Gesellschaft stellt sich vor	62
R. Lipp, P. Kump	
Insulin glargin U300 – ein Basalinsulin der nächsten Generation	66
A. Luger	
Für Sie gelesen	63
Pharma-News	69
Impressum	65

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. Pixeljoy/shutterstock.com, **2.** BlueRingMedia/shutterstock.com, **3.** Augusto Cabral/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

Wachstumshormontherapie:

Der neue easypod™

So „easy“ geht Adhärenz heute!



Saizen® und der neue easypod™ mit Sendestation:

- Drahtloser Datentransfer
- Verbesserte Adhärenzbeobachtung
- Kompatibel mit 29G, 30G und 31G Nadeln
- Persönliche Schulung und Weiterbetreuung zu Hause mit dem Einfach-wachsen-Patientenservice

saizen®

Merck Serono | Die Therapie im Blick

Merck Serono

MERCK

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In der vorliegenden Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* präsentieren **Dr. M. Mayer** und Kollegen österreichische BMI-Referenzwerte, die an insgesamt 15.301 Kindern und Jugendlichen in allen Bundesländern erhoben wurden. Damit stehen nunmehr für Österreich repräsentative Perzentilenkurven für Knaben und Mädchen zur Verfügung. Da WHO- und andere international publizierte Referenzwerte nicht optimal für unser Land geeignet sind, liefert dieses umfassende Unternehmen einen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung von österreichischen Kindern und Jugendlichen. Zudem zeigt es, dass 18 % der Knaben und 12 % der Mädchen übergewichtig und weitere 5 % der Knaben und 3 % der Mädchen adipös sind.

Der Beitrag von **Dr. N. Flütsch** widmet sich einem Thema, das in den letzten Jahren zunehmend häufiger thematisiert wird – der Geschlechtsdysphorie. Dabei werden Diagnostik und Therapie bei Patienten, die die Gewissheit besitzen, dass ihre Geschlechtsidentität nicht zu ihrem biologischen Geschlecht passt, umfassend beleuchtet.

Im „Schilddrüsenfall“ dieser Ausgabe behandelt Herr **Dr. S. Meng** die sonographische Beurteilung von zervikalen Lymphknoten. Anhand von histologisch verifizierten bzw. durch klinische Kontrollen bestätigten Sonographiebefunden werden die B-Bild-sonographischen Kriterien veranschaulicht und in der nächsten Ausgabe die Farb-/Powerdopplerkriterien und neuen Techniken wie die Kontrastmittelsonographie und Elastographie dargestellt.

Insgesamt 3 Beiträge berichten von der 20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel, die gemeinsam mit der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft vom 18.–20. März dieses Jahres in Innsbruck stattgefunden hat. Herr **Prof. Dr. R. Gasser** gibt zunächst einen kurzen Überblick über die dabei behandelten Themen und stellt die mit dem Wissenschaftspreis und den 5 Young Investigator Awards ausgezeichneten Kollegen vor.

Die mit dem Wissenschaftspreis der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel ausgezeichnete Frau **K. Rufinatscha, B.Sc.**, präsentiert in ihrem Beitrag Hintergrund, Zielsetzung und präliminäre Daten ihres Projektes „Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel“.

Weiters fand im Rahmen der Jahrestagung auch eine Sitzung der 2014 unter Federführung von Herrn **Prof. Dr. R. Lipp** und Frau **Dr. P. Kump** gegründeten Austrian Neuroendocrine Tumour Society statt. Dabei wurden die Ziele dieser Gesellschaft, insbesondere das Österreichische Register für neuroendokrine Tumoren, vorgestellt.

In der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ berichten Frau **A. Fenzl, M.Sc.**, und Herr **Dr. F. Kiefer** über ein neues Peptid-Hormon namens Irisin, das aus dem Muskel freigesetzt wird und dem aufgrund von Untersuchungen in Tiermodellen eine Rolle im Energiestoffwechsel zugeschrieben wird. Die physiologische Bedeutung dieses Hormons beim Menschen ist jedoch noch nicht endgültig geklärt.

In der Rubrik „News-Screen“ präsentieren Frau **Dr. B. Schmoll-Hauer** und Herr **Prof. Dr. A. Kurtaran** 3 Arbeiten, die in *Thyroid* bzw. *im Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publiziert wurden. Zwei davon analysieren Therapiestrategien für das papilläre Mikrokarzinom bzw. für Schilddrüsenknoten. Die dritte Arbeit stellt eine umfangreiche Untersuchung zur Thyrotropin-Suppressionstherapie mit Levothyroxin und ihre Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte und das Auftreten von Vorhofflimmern dar.

Das Organ der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft liefert Ihnen in der vorliegenden Ausgabe somit erstmals aktuelle Berichte aus den Gesellschaften und wiederum Beiträge aus ganz verschiedenen Bereichen des Fachgebietes.

Ich hoffe, dass auch dieses Mal wieder Interessantes und Relevantes für Sie dabei ist.

Ihr Univ.-Prof. Dr. Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

BMI-Referenzwerte für österreichische Knaben und Mädchen

M. Mayer¹, A. Gleiss², G. Häusler³, M. Borkenstein⁴, K. Kapelari⁵, G. Köstl⁶, M. Lassl⁷, M. Schemper², K. Schmitt⁸, P. Blümel⁹

Kurzfassung: BMI-Referenzwerte werden empfohlen zur Diagnose von Untergewicht, Übergewicht und Adipositas. Österreichische BMI-Referenzwerte sind bis dato nicht in ausreichender Qualität verfügbar. Deshalb wurden im Rahmen einer Querschnittsstudie > 15.000 Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 19 Jahren vermessen und abgewogen. Perzentilenkurven für Knaben und Mädchen wurden mit dem GAMLSS-Modell errechnet. Als Grenzwert für die Einteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas wurden Perzentilenkurven durch die entsprechenden BMI-Punkte mit 18 Jahren erstellt, welche den WHO-Grenzen von Unter-, Normal- und Übergewicht bzw. Adipositas bei Erwachsenen entsprechen. Unter Anwendung die-

ser neuen Grenzwerte sind rund 18 % der Knaben und 12 % der Mädchen übergewichtig, weitere 5 % der Knaben und 3 % der Mädchen sind adipös. Übergewicht und Adipositas sind somit bei Kindern und Jugendlichen in Österreich ein nicht zu vernachlässigendes Problem.

Schlüsselwörter: Österreich, BMI, GAMLSS, Übergewicht, Adipositas, Referenz

Abstract: BMI Reference Values for Austrian Boys and Girls. BMI reference values are recommended to diagnose thinness, overweight, and obesity in children and adolescents. National reference values for Austria in acceptable quali-

ty were not available so far. Therefore, a sample of more than 15.000 children and adolescents between 4 and 19 years of age was drawn in this cross-sectional study. Sex-specific BMI centiles matching BMI values at age 18 years, which are used for defining thinness, overweight, and obesity in adults, were calculated using the GAMLSS model. Overall, 18 % of boys and 12 % of girls were classified as overweight, further 5 % of boys and 3 % of girls were obese. Overweight and obesity is a big problem in Austrian children and adolescents. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (2): 38–40.**

Key words: Austria, BMI, GAMLSS, obesity, overweight, reference

■ Einleitung

Während der letzten Jahrzehnte ist das Durchschnittsgewicht in vielen Ländern gestiegen [1–5], in anderen Ländern zeigt sich in der letzten Zeit keine weitere Gewichtszunahme [6–8].

Die WHO empfiehlt bei Erwachsenen die Einteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas anhand von Grenzwerten, welche dem kardiovaskulären Risiko entsprechen [9]. Untergewicht wird definiert als BMI < 18,50 kg/m², Übergewicht als BMI 25,00–29,99 kg/m² und Adipositas als BMI ≥ 30,00 kg/m².

Bei Kindern muss diese Einteilung anhand von BMI-Perzentilen erfolgen [10]. Es besteht auch für Kinder und Jugendliche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, je höher der BMI ist. Wenngleich die Assoziation mit anderen Messwerten (z. B. Hautfaltendicke) etwas höher ist als jene mit dem BMI [11], so ist doch der BMI einfacher zu bestimmen, da Längen- und Gewichtsbestimmungen oft routinemäßig erfolgen [12]. Ebenso ist bekannt, dass übergewichtige Kinder ein höheres Risiko haben, auch im Erwachsenenalter übergewichtig zu sein [11].

Eingelangt am 5. März 2015; angenommen am 16. März 2015

Aus der ¹Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Krankenhaus Barmherzige Schwestern, Ried im Innkreis; dem ²Institut für Biometrie, Zentrum für medizinische Statistik, Informatik und intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien; der ³Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien; der ⁴Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz; dem ⁵Departement für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; der ⁶Ambulanz für Wachstumstörungen und Hormonerkrankungen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Leoben; der ⁷Kinder- und Jugendambulanz, Landeskrankenhaus Mödling; ⁸der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Landes- Frauen- und Kinderklinik Linz; der ⁹Internen Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Michael Mayer, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Krankenhaus Barmherzige Schwestern, A-4910 Ried im Innkreis, Schlossberg 1; E-Mail: dr.michael.mayer@gmx.at

Zudem ist das Risiko, als Erwachsene verfrüht zu sterben, für übergewichtige Kinder und Jugendliche höher [13].

■ Methodik

Es wurden 117 Kindergärten und Schulen in allen Bundesländern schriftlich eingeladen, an der Untersuchung teilzunehmen, nachdem die Zustimmung der zuständigen Behörden eingeholt worden war. Es erfolgte die Untersuchung von ganzen Schulklassen und Kindergartengruppen, sodass in Summe 15.301 Kinder und Jugendliche vermessen und abgewogen wurden, dies betraf auch Kinder außerhalb der untersuchten Altersgruppe (4–19 Jahre). 14.544 waren im Alter von 4–19 Jahren, weitere 442 lagen nur ein halbes Jahr außerhalb dieses Bereichs, sodass deren Daten bei der Erstellung der Perzentilen verwendet wurden, um die Ungenauigkeit im Randbereich zu minimieren. Die übrigen Kinder und Jugendlichen waren jünger als 3,5 Jahre bzw. älter als 19,5 Jahre und wurden nicht zur Auswertung herangezogen.

Die Untersuchung erfolgte in 96,7 % der Fälle durch ein und denselben pädiatrischen Endokrinologen, welcher von November 2009 bis Juni 2011 die entsprechenden Schulen und Kindergärten aufgesucht hat. Folgende Messinstrumente wurden verwendet: mobiles Harpenden-Stadiometer (Holtain Ltd., Crymych, UK), Skalierung: 0,1 cm; Waage Seca 899 (Seca, Hamburg, Deutschland), Skalierung: 0,1 kg.

Perzentilenkurven für Knaben und Mädchen wurden mit dem GAMLSS-Modell errechnet, nähere Informationen hierzu finden Sie bei Mayer et al. [14]. Um die Kontinuität der Definition im Erwachsenenbereich zu gewährleisten, wurden jene Perzentilen errechnet, welche mit 18 Jahren durch die BMI-Grenzen für Erwachsene (16,0 kg/m², 17,0 kg/m², 18,5 kg/m², 25,0 kg/m², 30,0 kg/m², 35,0 kg/m²) verlaufen, und diese dann als Äquikurven bezeichnet. Diese Äquikurven wurden graphisch und als Tabelle dargestellt [14] und sind geeignet zur Klassifizierung von Kindern und Jugendlichen als unter-, nor-

Tabelle siehe Printversion

mal- oder übergewichtig bzw. adipös. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits von Cole et al. [15, 16] verwendet, um internationale Referenzwerte für Über- bzw. Untergewicht zu generieren.

■ Ergebnisse

Die Werte für die Äquikurven für Knaben und Mädchen finden Sie in Tabelle 1.

■ Diskussion

Unter Verwendung der neuen Referenzwerte ergibt sich eine Adipositas-Prävalenz (entsprechend einem $\text{BMI} \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ als Erwachsener) von 2,73 % bei Mädchen und 5,15 % bei Knaben, zusätzlich sind 11,75 % der Mädchen und 17,65 % der Knaben als übergewichtig ($\text{BMI} 25,00\text{--}29,99 \text{ kg/m}^2$ als Erwachsene) einzustufen. In Summe gelten somit 22,80 % der Knaben und 14,48 % der Mädchen als übergewichtig oder adipös. Unter Verwendung anderer Referenzwerte (z. B. IOTF-Referenzwerte von Cole et al. [15]) schwanken diese Werte für die einzelnen Altersgruppen erheblich (Knaben: 11,50–27,40 %; Mädchen: 15,10–24,30 %), die genauen Daten für die einzelnen Altersgruppen finden Sie bei Mayer et al. [14].

Da aufgrund des Studiendesigns die Untersuchung von Kindern < 4 Jahren nicht vorgesehen war, empfehlen wir mangels natio-

naler Daten bei jüngeren Kindern die WHO-Growth-Standards [10] zu verwenden. Um die Kontinuität der Klassifikation zu gewährleisten, wird empfohlen, jene WHO-Perzentilen zu verwenden, welche mit 4 Jahren durch die österreichischen Äquikurven verlaufen: Dies sind für die Äquikurve BMI 17,0 die 3. WHO-Perzentile, für die Äquikurve BMI 18,5 die 15. WHO-Perzentile, für die Äquikurve BMI 25,0 die 85. WHO-Perzentile und für die Äquikurve 30,0 die 99. WHO-Perzentile (Abb. 1).

Längen- und Gewichtsperzentilen für das untersuchte Kollektiv finden Sie bei Gleiss et al. [17] bzw. bei Mayer et al. [14]. Bezüglich der Gewichtsperzentilen muss nochmals betont werden, dass die dort publizierten Gewichtsperzentilen nicht zur Beurteilung von Unter- oder Übergewicht herangezogen werden dürfen, diese dienen lediglich der Veranschaulichung des individuellen Gewichts im Vergleich zur österreichischen Bevölkerung. Es zeigt sich, dass die 97. Perzentile bei Knaben mit 16 Jahren bei > 100 kg liegt und dies sicher nicht die Grenze der Normalität darstellen darf.

■ Interessenkonflikt

ML wurde für die Datengewinnung, AG und MS wurden für die statistische Auswertung durch die Firma Merck Serono Austria finanziell unterstützt. Ansonsten besteht kein Interessenkonflikt.

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: BMI-Äquikurven für österreichische Mädchen (4–19 Jahre) und die entsprechenden WHO-Perzentilen für Mädchen < 4 Jahren. Aus [14], © 2015, Informa Healthcare. Nachdruck mit Genehmigung von Informa Healthcare.

■ Relevanz für die Praxis

Gewichtsperszentilen sind nicht geeignet für die Beurteilung von Unter- oder Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen, diese Beurteilung muss anhand von BMI-Referenzwerten durchgeführt werden. International verfügbare Referenzwerte (z. B. WHO-Referenzwerte [10] oder Cole et al. [15, 16]) sind nicht optimal geeignet für österreichische Kinder und Jugendliche, da es oft zu Fehleinschätzungen kommen kann. Nationale BMI-Referenzwerte für Kinder und Jugendliche, basierend auf einer großen Querschnittsstudie mit > 15.000 Kindern und Jugendlichen, sind nun auch für Österreich verfügbar und spiegeln die aktuelle Verteilung des BMI von Kindern und Jugendlichen von 4–19 Jahren wider.

weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva, WHO, 2006. http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/ (zuletzt gesehen 03/2015).

11. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Risk factors and adult body mass index among overweight children: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2009; 123: 750–7.

12. Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6: 325–31.

13. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362: 485–93.

14. Mayer M, Gleiss A, Häusler G, et al. Weight and body mass index (BMI): current data for Austrian boys and girls aged 4 to under 19 years. *Ann Hum Biol* 2015; 42: 45–55.

15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240–3.

16. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, et al. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; 335: 194.

17. Gleiss A, Lassi M, Blümel P, et al. Austrian height and body proportion references for children aged 4 to under 19 years. *Ann Hum Biol* 2013; 40: 324–32.

Literatur:

1. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 62–76.

2. Li C, Ford ES, Mokdad AH, et al. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: e1390–e1398.

3. McCarthy HD, Jarrett KV, Emmett PM, et al. Trends in waist circumferences in young British children: a comparative study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 157–62.

4. Moreno LA, Fleta J, Sarria A, et al. Secular changes in body fat patterning in children and adolescents of Zaragoza (Spain), 1980–1995. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1656–60.

5. Freisling H, Elmadfa I. Prevalence of overweight and obesity among Austrian children (3–15y): using three different sets of reference values for body mass index (BMI). *Nutrition* 2007; 31: 6–11.

6. Kühnis J, Erne S. Stabilisation in the prevalence of childhood overweight in Liechtenstein between 2004 and 2010. *Schweizerische Sportmedizin Traumatologie* 2012; 60: 4–7.

7. O'Dea JA, Nguyen Hoang TD, Dibley MJ. Plateau in obesity and overweight in a cross sectional study of low, middle and high socioeconomic status schoolchildren between 2004 and 2009. *Int J Public Health* 2011; 56: 663–7.

8. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010. *JAMA* 2012; 307: 483–90.

9. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i–xii, 1–253.

10. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age,

Dr. Michael Mayer

Dr. Michael Mayer hat während seines Studiums an der Medizinischen Universität Innsbruck die ersten wissenschaftlichen Erfahrungen am Institut für Physiologie gesammelt. Nach dem Abschluss des Medizinstudiums 2004 hat er neben seiner Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am AKH Linz bereits wissenschaftlich im pädiatrischen Bereich gearbeitet und 2007 Geburtsperszentilen für Österreich publiziert. Während seiner Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde 2009–2012 an der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz hat er in verschiedenen Bereichen der Kinder- und Jugendheilkunde einschlägige Publikationen veröffentlicht, unter anderem wurde er für eine Publikation zum Thema Tokolyse und Hämangiomentstehung mit dem Prof.-Dr.-Walter-Pilgerstorfer-Preis 2012 ausgezeichnet. Seit 2013 ist Dr. Michael Mayer am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Ried tätig. Seit Sommer 2014 betreibt er neben seiner Tätigkeit als Spitalsarzt eine Wahlarztordination in St. Marien, Oberösterreich. Die BMI-Publikation [14] wurde mit dem Preis „Paper of the Year 2014“ vom Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried ausgezeichnet.



HUMATROPE®

EINFACH GROSS RAUSKOMMEN!

Für die Wachstumshormontherapie bei
Kindern und Jugendlichen mit
Wachstumsstörungen* infolge von

- Wachstumshormonmangel
- intrauteriner Wachstumsverzögerung
- Turner Syndrom
- chronischer Niereninsuffizienz**
** bei präpubertären Kindern
- SHOX Mangels



ATHMT00065, März 2015;

*Humatrope Fachinformation, April 2014

Fachkurzinformation siehe Seite 70

Endokrinologische Behandlung der Geschlechtsdysphorie bei Menschen mit Geschlechtsinkongruenz

N. Flütsch

Kurzfassung: Es gibt Menschen, die die innere Gewissheit besitzen, dass ihre Geschlechtsidentität nicht zu ihrem biologischen Ursprungsgeschlecht passt. Durch die Entwicklungen in der Medizin in den letzten hundert Jahren ist es möglich geworden, die körperlichen Geschlechtsmerkmale an das innerlich erlebte Geschlecht anzupassen. Die Zahl der Hilfesuchenden in den ärztlichen Ambulanzen und Privatpraxen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Das Vorgehen bei der Diagnostik und Therapieeinleitung erlebt zurzeit eine deutliche Veränderung hin zu mehr Patientenzentriertheit und Individualisierung des Transitionsprozesses. Dabei bildet die geschlechtsangleichende Hormontherapie ein wesentliches Standbein in der körperlichen Angleichung an das Gegengeschlecht. Unter Beachtung von bestimmten Sicherheitsaspekten ist eine Hormontherapie mit Sexualhormonen

sicher und einfach durchzuführen. Regelmäßige Verlaufskontrollen sowie der offene und affirmative Umgang mit den Betroffenen tragen zudem wesentlich zur Sicherheit in der Behandlung bei.

Schlüsselwörter: Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie, Sexualhormone, Transsexualität, Transmann, Transfrau, Frau-zu-Mann, FzM, Mann-zu-Frau, MzF, geschlechtsanpassende Hormonbehandlung

Abstract: Endocrinological Treatment of Gender Dysphoria in People with Gender Incongruence. There are people who have the inner assurance that their gender identity does not match their biological sex. Due to developments in medicine over the last hundred years, it has become feasible to adapt the physical sexual characteristics to the inwardly experienced sex. The number

of people seeking help in outpatient clinics and private practices has increased significantly in recent years. The procedure for the diagnosis and initiation of therapy is experiencing a clear shift towards more patient centeredness and individualization of the transition process. Sex reassignment hormone therapy is an essential pillar in the physical approximation to the opposite sex. In compliance with certain safety aspects, treatment with sex hormones is safe and easy to perform. Regular follow-ups as well as an open and transaffirmative contact with the concerned persons also contribute significantly to the safety of the treatment. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (2): 42–8.**

Key words: gender nonconformity, gender dysphoria, sex hormones, transsexualism, transman, transwoman, female-to-male, FtM, male-to-female, MtF, cross-sex hormone therapy

■ Einleitung

Es gibt Menschen, die die innere Gewissheit besitzen, dass ihre Geschlechtsidentität nicht zu ihrem biologischen Ursprungsgeschlecht passt. Diese Diskrepanz wurde früher als „Transsexualismus“ bezeichnet. Man orientierte sich dabei an Magnus Hirschfelds Begriff aus dem Jahr 1923 [1]. Im Deutschen wurde alternativ auch der Begriff „Geschlechtsidentitätsstörung“ verwendet. Diese heute veralteten Begriffe wirken aus historischen Gründen pathologisierend und stigmatisierend. Zu sehr sind diese noch mit der alten Vorstellung verknüpft, dass Betroffene an einer schweren Persönlichkeitsstörung leiden und ein imperativer Drang nach hormoneller und chirurgischer Behandlung bestehe – eine Einordnung, die mehr auf Einstellungen, Werten und Haltungen des 20. Jahrhunderts als auf wissenschaftlicher oder klinischer Evidenz beruhte [2]. Aus diesem Grund entschied man sich, im revidierten Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) für diese Kategorie einen neuen, möglichst wertfreien Begriff der „Geschlechtsinkongruenz“ („gender nonconformity“) einzuführen. Diesem medizinisch neutralen Begriff wird der Begriff der „Geschlechtsdysphorie“ („gender dysphoria“) als Ausdruck des Leidens einer Person mit Geschlechtsinkongruenz gegenübergestellt (zu den Kriterien der Geschlechtsdysphorie siehe Tab. 1 unter <http://www.transgender-network.ch/wp-content/uploads/2011/09/smf-01919.pdf>). Mit diesen Entitäten wird auch die bisherige, als zu rigide empfundene Vorstellung der Zweigeschlechtlich-

keit verlassen und einem fluiden Geschlechtsmodell Platz gemacht. Auch von betroffener Seite werden die herkömmlichen Bezeichnungen abgelehnt und stattdessen wird die Wortneuschöpfung „Trans*“ verwendet (der Asterisk ist als Platzhalter gedacht) – ein Wortattribut, das als Bezugsrahmen für alle Varianten der Geschlechtsinkongruenz sprachlich angewendet wird und sowohl als Adverb als auch als Vorsilbe eines Wortes verwendet werden kann (z. B. Transmann, Transfrau, ich bin trans).

Aus heutiger Sicht geht man davon aus, dass es wohl immer schon Menschen mit Geschlechtsinkongruenz gegeben hat. Da sich die Medizin erst seit Beginn des 20. Jahrhunderts mit diesem Phänomen auseinandersetzt und die Abgrenzung von Homosexualität, Transvestitismus und von Formen der DSD („disorder of sexual development“, ehemals „Intersexualität“) erst vor einigen Jahrzehnten erfolgte, ist es schwierig, rückblickend die Tragweite des Phänomens in der Menschheitsgeschichte zu erkennen. Wir können heute nur indirekt durch Hinweise der Kleidung, des Verhaltens oder durch Mythen und Erzählungen auf Menschen in der Antike und des Mittelalters schließen, die entgegen ihrem biologischen Ursprungsgeschlecht zeitweise oder gar ein Leben lang in der anderen Geschlechtsrolle gelebt haben.

Mit der Eröffnung des Institutes für Sexualwissenschaft 1919 in Berlin durch Magnus Hirschfeld begann erstmals eine medizinische Auseinandersetzung mit den verschiedenen Facetten der menschlichen Sexualität und Geschlechtsidentität. Hirschfeld – ein für seine Zeit sehr progressiver Forscher – prägte auch die Begriffe „Homosexualität“, „Transvestitismus“ und „Transsexualismus“. Man versuchte, sich möglichst wertfrei Einblick in die Natur dieser Phänomene zu verschaffen. Mithilfe der Mitarbeiter seines Institutes erreichte er unter

Eingelangt am 15. Mai 2014, angenommen nach Revision am 28. Jänner 2015
Aus der Privatpraxis für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. med. Niklaus Flütsch, Zug, Schweiz
Korrespondenzadresse: Dr. med. Niklaus Flütsch, Privatpraxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, CH-6300 Zug, Untermüli 6; E-Mail: niklaus.fluetsch@hin.ch

anderem, dass Namensänderungen amtlich vorgenommen und so genannte „Transvestitenscheine“ ausgestellt wurden. Somit konnte das damals herrschende Verbot, die Kleider des anderen Geschlechtes zu tragen, mit einem entsprechenden amtlichen Ausweis offiziell umgangen werden.

Ende der 1920er-Jahre wurden erste Versuche mit geschlechtsangleichenden Operationen begonnen, hatten aber insgesamt eine eher ernüchternde Prognose und waren mit einem hohen Risiko behaftet.

Eine große Revolution in der Behandlung von Menschen mit Geschlechtsdysphorie bedeutete die Entdeckung und Herstellung von Sexualhormonen in den 1930er-Jahren. Die Triebfeder dieser Forschung war vordergründig die Entwicklung einer hormonellen Antikonception für Frauen – ein Unterfangen, dass schließlich Ende der 1950er-Jahre von Erfolg gekrönt wurde und den Siegeszug der Anti-Baby-Pille einläutete. Daneben war auch die Hormonersatztherapie (z. B. für Frauen nach der Menopause) ein Ziel dieser Forschung.

Für Transpersonen galt diese neue Errungenschaft, gegengeschlechtliche Hormone zu applizieren, als große Chance, sich auch physisch dem gewünschten Geschlecht angleichen zu können. Waren frühere Versuche mit der Transplantation von Keimdrüsen oft tödlich verlaufen, so konnten nun die in reiner Form hergestellten Steroid- und Sexualhormone nachhaltig in den körperlichen Stoffwechsel eingreifen und die sekundären Geschlechtsmerkmale eindrücklich verändern. Zusammen mit den in den darauffolgenden Jahren auch immer öfters durchgeführten geschlechtsangleichenden Operationen (z. B. Dr. Georges Burous, Casablanca) bestand nun eine ganze Palette von Möglichkeiten, den Betroffenen von medizinischer Seite aus zu helfen, ihren Körper an das Gegengeschlecht anzupassen.

Waren solche Unterfangen in der Anfangszeit sehr vom Goodwill des Arztes abhängig und meist sehr unorganisiert, begann man sich in den 1960er-Jahren auch von wissenschaftlicher Seite her dafür zu interessieren. Mit einer Monographie aus dem Jahr 1966 von Harry Benjamin wurde das „Phänomen Transsexualität“ als eigene Entität erstmals in das wissenschaftliche Licht der modernen Medizin gerückt [3].

In der Folge fand die Diagnose des „Transsexualismus“ auch Eingang in die verschiedenen Krankheitsklassifikationen der Psychiatrie (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM]) und der World Health Organization (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]).

Ein weiterer Schritt führte zur Einführung von Standardverfahren und Behandlungskonzepten, die einerseits die Indikation zur geschlechtsangleichenden Behandlung und andererseits das therapeutische Vorgehen regeln, wenn nicht sogar reglementieren sollten. Man war der Überzeugung, das heteronormative Modell der Zweigeschlechtlichkeit müsse um jeden Preis erhalten bleiben, und die Vorstellung, dass sich Menschen durch hormonelle und chirurgische Behandlungen diesen stereotypen Erwartungen entziehen würden, war für damalige Mediziner schwer zu ertragen.

So orientierten sich diese Konzepte anfänglich sehr rigide an den Bedürfnissen der Therapeuten und zeigten erst in den jüngsten Jahren erfreulicherweise eine Wendung in Richtung Patientenzentriertheit. Mit den neuesten Standards of Care der World Professional Association for Transgender Health (WPATH) wurden die Bedürfnisse der Betroffenen bewusst in den Mittelpunkt der Behandlungsrichtlinien gerückt [4]. Hatte die Diagnose Transsexualismus bis Ende der 1980er-Jahre hinein praktisch immer noch das Attribut einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, so wird der Patient in den neuen Richtlinien endlich zur mündigen Person erklärt und das Phänomen als Geschlechtsinkongruenz der Persönlichkeit angesehen.

■ Diagnostik

Ein nicht zu unterschätzender Knackpunkt liegt bereits in der Diagnosestellung. Es existieren weder objektive medizinische Befunde noch valide testpsychologische Instrumente, die einen außenstehenden Therapeuten ermächtigen könnten, eine Diagnose zu stellen. Die Geschlechtsinkongruenz bzw. Geschlechtsdysphorie ist als intrapsychisches Phänomen ein nicht falsifizierbares Erleben vergleichbar mit anderen Phänomenen wie Tinnitus, Schwindel, Schmerz etc. [5]. Deshalb wird heute die Selbstdiagnose bei der prozesshaften Diagnostik *per se* nicht mehr infrage gestellt. Vielmehr ist es Ziel der Untersuchung, die Persistenz des Unbehagens aufzudecken und das Ausmaß der Beeinträchtigung des Einzelnen zu erkennen. Zusammen mit dem Betroffenen werden dann vor allem auch im Hinblick auf seine persönlichen Ressourcen die Bewältigungsstrategien und Wünsche nach geschlechtsangleichenden Interventionen herausgearbeitet.

Der noch bis vor Kurzem geforderte Alltagstest, d. h. das Leben für eine bestimmte Zeit in der intendierten Geschlechtsrolle ohne medizinische Interventionen, wurde aus ethischen Gründen fallen gelassen – zu stark war der psychische Druck, entgegen der geschlechtstypischen äußeren Erscheinung zu beweisen, dem anderen Geschlecht anzugehören. Vielmehr sollte darauf fokussiert werden, wie sich die Geschlechtsdysphorie äußert, wie stark der Betroffene darunter leidet und welche medizinischen Interventionen sinnvoll und wünschenswert sind. Die Zusammenstellung eines individuellen Behandlungsplans gemeinsam mit dem Betroffenen ist ein wichtiger Pfeiler in der Betreuung des Transitionsprozesses. Ist die Urteilsfähigkeit des Betroffenen vorhanden und besteht eine psychische Stabilität, können gemäß den Prinzipien des „informed consent“ medizinische Schritte eingeleitet werden [6]. Hierbei ist eine konkrete Auflistung der in Betracht gezogenen geschlechtsangleichenden Interventionen in zeitlicher Reihenfolge oft zusätzlich sehr hilfreich. Ebenso muss beurteilt werden, wie realistisch die Vorstellungen des Betroffenen in Bezug auf Möglichkeiten und Grenzen der geschlechtsangleichenden medizinischen Behandlungsmaßnahmen sind. Das Ziel ist dabei ganz klar der Gewinn an Lebensqualität für den Betroffenen und eine Minderung des Leidensdrucks durch die angestrebten Maßnahmen.

Um diesem Anliegen gerecht zu werden, sind zurzeit Bestrebungen im Gange, die veralteten deutschen Richtlinien aus dem Jahr 1997 [7] durch die neuesten Empfehlungen, wie sie

von der WPATH in ihren aktuellen „Standards of Care“ [4] herausgegeben wurden, zu ersetzen. Um dies auf nationale Bedürfnisse und Bedingungen herunterzubrechen, haben sich in verschiedenen Ländern Expertengruppen zusammengefunden, die entsprechende Leitlinien ausarbeiten. In der Schweiz hat das Gender-Dysphoria-Team des Universitätsspitals Zürich bereits eine solche Behandlungsrichtlinie herausgegeben [8]. In Deutschland wird für Ende 2015 eine AWMF-Leitlinie der Stufe 3 erwartet.

■ Voraussetzungen zur Hormontherapie

Mit einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie kommt es zu einer Veränderung der sekundären Geschlechtsmerkmale und das äußere Erscheinungsbild passt besser zu der erlebten Geschlechtsidentität. Das führt zu einer Abnahme der Geschlechtsdysphorie des Betroffenen und erleichtert das Leben in der gewünschten Geschlechtsrolle.

Dabei gilt es zu beachten, dass man den Effekt der körperlichen Transition optimiert, aber gleichzeitig die unerwünschten Nebenwirkungen möglichst gering hält. Es ist wichtig abzuwägen, was der Gewinn der Therapie für den einzelnen bedeutet und welche Risiken dabei in Kauf genommen werden dürfen. Genau wie bei anderen Hormontherapien (z. B. Verschreibung von hormonellen Antikonzeptiva) müssen die Betroffenen über Wirkungen und Risiken ausführlich aufgeklärt und aktiv in die Entscheidung über die Form der Behandlung miteinbezogen werden. Grundsätzlich kann eine Hormontherapie auch jederzeit unterbrochen oder ganz abgesetzt werden.

Für die Etablierung einer Hormontherapie werden folgende Kriterien verlangt:

Psychologisch-psychiatrische Abklärung

Erwartet wird der Ausschluss von schweren psychischen Störungen, die eine Hormontherapie auf der Grundlage eines „informed consent“ unmöglich machen oder die Urteilsfähigkeit des Betroffenen einschränken. Es wird zudem der Nachweis einer Persistenz der Geschlechtsdysphorie verlangt.

Ausführliche medizinische Anamnese

Der Fokus liegt vor allem auf dem Vorliegen von kardiovaskulären Risiken und auf Hinweisen für eine vorbestehende Stoffwechselstörung wie Hypercholesterinämie oder Diabetes. Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie und Thromboembolie müssen erfasst und die Patienten entsprechend engmaschig kontrolliert werden. Eine schwere Leberpathologie, eine instabile koronare Herzkrankheit und hormonsensitive Tumoren (Mammakarzinom, Prostatakarzinom) gelten in der Regel

als Ausschlusskriterien für eine geschlechtsangleichende Hormontherapie.

Körperliche Untersuchung und Genitalstatus (inklusive Ultraschall der inneren weiblichen Genitalien und Palpation der männlichen Prostata)

Gerade die Untersuchung der Sexualorgane kann für die Transperson eine starke psychische Belastung darstellen. Große Empathie ist deshalb bei dieser Untersuchung gefordert und oft ist es sogar von Vorteil, diese nicht bereits beim Erstkontakt durchzuführen, sondern auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Untersuchungen der Sexualorgane sollten von somatisch tätigen Fachärzten, die auf dem Gebiete der Gynäkologie, Urologie oder der Inneren Medizin tätig sind, erfolgen.

Eine Karyotypisierung bei unauffälligem Genital und fehlenden Hinweisen auf eine hormonelle Störung (klinisch und laborchemisch) ist nicht notwendig.

Erhebung der Sexualanamnese

Abhängig von der Partnerwahl können sexuell übertragbare Infektionen ein Thema sein. Eine hormonelle Geschlechtsanpassung führt oft auch innerhalb einer bestehenden Partnerschaft zu großem Konfliktpotenzial und sollte thematisiert werden. Die sexuelle Orientierung spielt in Bezug auf die Geschlechtsinkongruenz und deren Diagnose jedoch keine Rolle. Es kommt sogar vor, dass sich die sexuelle Partnerpräferenz im Verlauf der Transition ändern kann.

Laborchemische Untersuchung

Nativer Hormonstatus, Blutbild, Kontrolle der Leber- und Nierenwerte, eventuell zusätzliche Abklärung des Lipidstatus und des Kohlenhydratstoffwechsels.

■ Endokrinologische Behandlung von Transmännern (Frau-zu-Mann-transidente Menschen, FzM)

Die Wirksamkeit der Behandlung von FzM mit Androgenen ist klinisch gut dokumentiert [9–13] und führt zu einer deutlichen Virilisierung des Körpers. Grundsätzlich kann man sich auf die Erfahrungen bei der Behandlung von Männern mit Hypogonadismus stützen [14].

Heute wird vorzugsweise die parenterale Applikationsform gewählt, da die orale Gabe zu relativ stark schwankenden Hormonspiegeln führt und die Leber durch den First-Pass-Effekt unnötig belastet wird. Sowohl beim Hautgel als auch bei der Depotinjektion werden Testosteronspiegel entsprechend den männlichen Normwerten erreicht (Tab. 1). Diese führen zur Zunahme der Muskelmasse und zu einer Umverteilung und Reduktion der Fettmasse im Körper.

Weitere Effekte sind die Zunahme der Körper- und Gesichtsbehaarung sowie eine verstärkte Seborrhö. Durch die Verdickung der Stimmbänder wird ein Stimmbruch erzeugt, der dem männlichen Stimmbruch in der Adoleszenz sehr nahekommt. Des Weiteren kommt es zu einer Klitorishypertrophie und der Ovulationszyklus wird in den meisten Fällen durch eine suffiziente Testosterongabe supprimiert. Oft fin-

Tabelle 1: Hormonpräparate für FzM.

	Wirkstoff	Dosierung
Depotinjektion	Testosteron-Enanthat (Testoviron®)	250 mg alle 2–3 Wochen
	Testosteron-Undecanoat (Nebido®)	1000 mg alle 10–14 Wochen
Hautgel	Testosteron (Testogel®)	25–50 mg täglich
	Testosteron (Tostran®)	3 g bzw. 6 Hübe täglich

det man dabei das typische Bild von polyzystischen Ovarien. Dies führt in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zu einem Erlöschen des Menstruationszyklus (Tab. 2). Falls die Blutungen weiterhin bestehen bleiben, kann zusätzlich mit der Applikation von Medroxyprogesteron (z. B. Depoprove[®]) alle 12 Wochen eine Amenorrhö erzeugt werden. Alternativ kann auch die Gabe von GnRH-Analoga zur Unterdrückung des weiblichen Zyklus angezeigt sein.

Nebenwirkungen und Risiken einer virilisierenden Hormontherapie

Die häufigste unangenehme Nebenwirkung ist das Auftreten von Akne im Gesicht, am Rücken oder im Gesäßbereich. Bei ausgeprägtem Befall kann sogar eine dermatologische Mitbetreuung notwendig werden. Die zusätzliche Gabe eines 5 α -Reduktasehemmers (Finasterid) bringt zwar einen gewissen Therapieerfolg, der jedoch mit einer Reduktion der Virilisierung einhergeht, denn durch die Enzymblockierung wird das Dihydrotestosteron – einer der aktivsten Androgenmetaboliten, der mehrheitlich für die Ausprägung der gewünschten sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich ist – im Körper reduziert.

In seltenen Fällen kann es während der Behandlung zu einer therapiebedürftigen Polyglobulie kommen. Davon sind vor allem Transmänner mit einem hohen Nikotinkonsum betroffen.

Obwohl das Lipidprofil im peripheren Blut eine Zunahme des Gesamtcholesterins und der Triglyceride zeigt, scheint das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Durchschnittspopulation nicht signifikant anzusteigen [15]. Als weitere Nebenwirkungen werden Wassereinlagerung, Glatzenbildung und Gewichtszunahme beobachtet. Über eine Zunahme der Libido wird regelmäßig berichtet. Ob auch psychische Veränderungen wie gesteigerte Aggressivität bei physiologischen Plasmawerten auftreten können, wird in Untersuchungen sehr widersprüchlich kommentiert [16–18].

■ Endokrinologische Behandlung von Transfrauen (Mann-zu-Frau-transidente Menschen, MzF)

Die Behandlung von MzF ist etwas komplexer und beinhaltet sowohl die Substitution von Östrogen als auch die Supprimierung der Androgene im Körper. Durch eine Östrogen-therapie allein lässt sich das in viel höherer Konzentration vorliegende Testosteron nicht immer suffizient unterdrücken. In der Regel muss zeitgleich eine Androgenblockade durchgeführt werden. Ziel dieser Blockade ist es, einen für Frauen physiologischen Testosteronwert im Blut zu erreichen. In Europa wird dazu meist das sehr potente Cyproteronacetat mit seiner antiandrogenen und progestogenen Wirkung eingesetzt. In den USA, wo diese Substanz von der FDA nicht zugelassen ist, verwendet man Spironolacton – einen Aldosteronantagonisten, der primär für die Blutdrucksenkung entwickelt wurde. Letzterer hemmt einerseits direkt die Testosteronsekretion und andererseits die Bindung der Androgene an ihren Rezeptor. Auch können zusätzlich noch spezifische 5 α -Reduktasehemmer wie Finasterid oder Dutasterid eingesetzt werden, um die Umwandlung von Testosteron in

Tabelle 2: Zeitlicher Verlauf der virilisierenden Hormontherapie.

Körpermerkmale	Beginn	Maximaler Effekt
Fette Haut, Akne	1–3 Monate	1–2 Jahre
Körperbehaarung	2–5 Monate	3–6 Jahre
Gesichtsbehaarung	5–8 Monate	4–8 Jahre
Glatzenbildung	2–3 Jahre	Unterschiedlich
Zunahme der Muskelmasse	2–5 Monate	3–5 Jahre
Fettumverteilung	3–6 Monate	3–5 Jahre
Klitorishypertrophie	1–3 Monate	1–2 Jahre
Scheidenatrophie	3–6 Monate	1–2 Jahre
Amenorrhö	1–6 Monate	–
Stimmbruch	3–9 Monate	1–2 Jahre

das potentere Dihydrotestosteron zu unterdrücken. Analog zur Behandlung von Transmännern kann auch alternativ ein GnRH-Analoga zur Blockierung der Gonaden angewendet werden, vor allem ganz junge Transfrauen mit sehr hoher Testosteronausschüttung können von dieser Behandlung profitieren.

Als Östrogen-therapie sollte heute die transdermale (parenterale) Applikation von 17 β -Östradiol favorisiert werden, beziehungsweise die orale Gabe von Östrogen-Valerat oder -Hemihydrat. Die parenterale Verabreichung hat den Vorteil, dass der First-Pass-Effekt über die Leber umgangen wird und die Gerinnungsfaktoren weniger aktiviert werden (Tab. 3). Die Einnahme von Äthinylöstradiol wird aus Gründen des klar erhöhten thromboembolischen Risikos nicht mehr empfohlen [19].

Mittels Messung des Serumöstradiols kann die transdermale und orale Hormonbehandlung überwacht und eine mögliche Überdosierung verhindert werden (im Gegensatz dazu wird das synthetische Äthinylöstradiol in den gängigen Laboranalysen nicht erfasst). Aus Erfahrung werden dabei Östrogenwerte entsprechend mittleren Werten von prämenopausalen Frauen angestrebt (500 pmol/l) [20]. Vor allem bei Transfrauen > 45 Jahre kann die parenterale Applikation in Form von Pflastern oder Gel das thromboembolische Risiko deutlich verringern [21, 22].

Unter einer suffizienten Hormontherapie kommt es zu einer feminisierenden Fettumverteilung und die Muskelmasse nimmt ab. Haare und Haut werden feiner, das Brustwachstum setzt ein. Durch die Testosteronblockade nimmt die Libido ab und Erektionen sowie Ejakulationen verschwinden. Die Samenproduktion erlischt.

Die Größenzunahme der Stimmbänder unter Testosteroneinfluss ist irreversibel und wird mit einer feminisierenden Hormontherapie kaum beeinflusst. Hier können vor allem logopädische Übungen zu einer Verbesserung der Intonation führen, denn die Höhe allein ist nicht entscheidend, ob die Stimme als männlich oder weiblich identifiziert wird.

Ebenso hat die Hormonbehandlung kaum Einfluss auf das Bartwachstum, weshalb bei praktisch allen Transfrauen eine Haarepilation unumgänglich ist (Tab. 4).

Tabelle 3: Hormonpräparate für MzF.

	Wirkstoff	Dosierung
Transdermale Östrogenpräparate	Östradiol (Estradot®, Östrogenpflaster)	0,1–0,4 mg 2x wöchentlich
	Östradiol (Oestrogel®, Östrogenengel)	2–4 Hübe
Orale Östrogenpräparate	Östradiol-Valerat (Progy nova®)	4–6 mg
	Östradiol-Hemihydrat (Estrafem®)	4–6 mg
Antiandrogene	Cyproteronacetat (Androcur®)	10–50 (–100) mg
	Spironolacton (Aldactone®)	100–200 mg

Nebenwirkungen und Risiken der feminisierenden Hormontherapie

Das oft beschriebene erhöhte Risiko für ein thromboembolisches Ereignis bei Transfrauen unter Hormontherapie scheint klar mit der Einnahme von Äthinylöstradiol zusammenzuhängen und zeigt einen deutlichen Rückgang in dieser Patientinnenpopulation, nachdem dieses synthetische Östrogen nicht mehr eingesetzt wird [19, 23]. Aus heutiger Sicht empfiehlt es sich, analog wie bei der Verschreibung der hormonellen Antikonzepktion, bei Vorliegen einer Risikokonstellation (positive Familienanamnese betreffend Thromboembolien, Status nach Thrombose) vor der Hormoneinleitung zusätzlich eine Thrombophilie-Abklärung durchzuführen [24].

Zur Senkung des thromboembolischen Risikos vor geplanten Operationen, insbesondere auch vor geschlechtsangleichenden Eingriffen, wurde bis vor Kurzem empfohlen, 2–4 Wochen vor dem geplanten Eingriff die Hormontherapie abzusetzen und erst bei vollständiger Mobilisation wieder einzusetzen [25]. Davon wird in jüngster Zeit zunehmend abgeraten, da Hinweise bestehen, dass durch eine kurzfristige Unterbrechung der Hormonbehandlung das thromboembolische Risiko im Sinne eines Rebound-Effektes zusätzlich ansteigen kann („expert opinion“).

Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Verschlechterung der Leberfunktion, Bildung von Gallensteinen, Depressionen, Kopfschmerzen bis hin zu Migräne und eine Verschlechterung der Glukosetoleranz. Diese decken sich mit den in den Beipackzetteln angegebenen unerwünschten Wirkungen der einzelnen Substanzen. Oft wird unter einer Östrogenbehandlung bei Transfrauen ein Anstieg des Prolaktinwerts festgestellt, der in der Regel maximal dem 2-fachen oberen Normwert von Frauen entspricht und bei Symptombefreiheit keine weitere Diagnostik verlangt.

Ob es zu einer Zunahme von Prostatakrebs und Mammakarzinomen kommen kann, ist unbekannt. Diesbezüglich ist die Studienlage unklar und widersprüchlich. Jedenfalls sollte eine regelmäßige Untersuchung der Brustdrüse wie bei biologischen Frauen durchgeführt werden. Ebenfalls gehört die Prostatauntersuchung dazu.

Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf der feminisierenden Hormontherapie.

Körpermerkmale	Beginn	Maximaler Effekt
Feinere Haut, Abnahme der Seborrhö	3–6 Monate	Unbekannt
Brustwachstum	2–5 Monate	1–2 Jahre
Abnahme der Muskelkraft und -masse	3–6 Monate	1–2 Jahre
Reduktion der Körper- und Gesichtsbehaarung	6–12 Monate	> 3 Jahre
Fettumverteilung	3–6 Monate	3–5 Jahre
Abnahme der Libido*	1–3 Monate	1–2 Jahre
Hodenatrophie	3–6 Monate	1–2 Jahre
Impotentia generandi	Unterschiedlich	Möglicherweise irreversibel
Impotentia coeundi	1–3 Monate	3–6 Monate
Stimme	Kein Einfluss	
Glatzenbildung	Keine erneute Behaarung Haarausfall wird meist gestoppt	

* Stark abhängig vom Ausmaß der Testosteronblockade

Zusätzlich zu den bereits aufgeführten Ausschlusskriterien ist eine Östrogentherapie nach thromboembolischen Ereignissen kontraindiziert.

■ Monitoring der Hormontherapie (FzM und MzF)

Im ersten Behandlungsjahr sind Kontrollen inklusive Überwachung der Plasma-Hormonspiegel mindestens alle 3 Monate angezeigt. Gelegentlich sollten auch die Leberwerte mituntersucht werden. Die Laborkontrollen können bei gut eingestellten Patienten ab dem zweiten Behandlungsjahr auf halbjährlich bis jährlich ausgedehnt werden.

Nach der Orchiektomie bei Transfrauen ist eine Blockade der Androgene nicht mehr angezeigt und kann abgesetzt werden. Leiden die Patientinnen nach wie vor unter verstärktem Haarwuchs, kann ein 5 α -Reduktasehemmer zum Einsatz kommen. Eine gynäkologische Untersuchung mit Mammalpalpation und Prostatakontrolle sollte bei Transfrauen alle 2–3 Jahre erfolgen.

Gynäkologische Untersuchungen bei Transmännern mit intaktem Uterus/intakten Eierstöcken werden ebenfalls alle 2–3 Jahre empfohlen. Nach Hysterektomie/Ovarektomie sind gynäkologische Kontrollen bei Beschwerdefreiheit nicht mehr notwendig [20].

■ Morbidität und Mortalität unter geschlechtsangleichender Hormontherapie

Eine retrospektive holländische Studie mit > 1000 Transpersonen (816 MzF und 293 FzM) mit geschlechtsangleichender Hormontherapie zeigt, dass es sich hierbei um eine sichere Therapie mit geringem Risiko handelt. Obwohl Nebenwirkungen auftreten können, so wie wir das auch von anderen indizierten Hormontherapien kennen, liegt die Mortalität, korri-

giert nach Geschlecht und Alter, nicht höher im Vergleich zur übrigen holländischen Bevölkerung [15].

Typische Veränderungen unter der Hormontherapie sind Gewichtszunahme, Änderungen der Insulin-Sensitivität durch die Androgenblockade bei Transfrauen und leichte Zunahme der arteriellen Blutdruckwerte. Bei Transmännern findet man eine Zunahme der viszeralen Fettmenge im Rahmen der Androgentherapie. Ebenfalls bei Transmännern mit Testosterontherapie konnte eine statistisch signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterins und der Triglyceride festgestellt werden, die das kardiovaskuläre Risiko theoretisch negativ beeinflussen kann. Möglicherweise sind diese Änderungen aber mehrheitlich auf das erhöhte Gewicht und den Fettanteil im Körper als auf den direkten Hormoneffekt zurückzuführen.

Die Gesamtmortalität für kardiovaskuläre Ereignisse war sowohl bei FzM als auch bei MzF nicht erhöht. Die Empfehlung für eine gesunde Ernährungs- und Lebensweise sollte aber dennoch einen wichtigen Eckpfeiler in der Betreuung von Transpersonen darstellen.

Hormonabhängige Tumoren traten in dieser Untersuchung bei FzM keine auf, bei MzF waren sie extrem selten. Es konnten vereinzelt Prolaktinome bei MzF unter hochdosierter Östrogentherapie gefunden werden, weshalb eine Überwachung des Prolaktinspiegels in dieser Patientengruppe sicher sinnvoll ist [26].

Brustkrebs

Ganz selten wurde über Brustkrebs sowohl bei Transfrauen als auch bei Transmännern berichtet [26]. Aus diesem Grund erscheint es empfehlenswert, die Betroffenen in der Brustuntersuchung zu instruieren und zu sensibilisieren. Inwieweit auch regelmäßige Mammographie-Screenings Sinn machen, kann nicht konklusiv beurteilt werden, da nach wie vor die Datenlage zu dünn und über den Pathomechanismus beim Mammakarzinom der männlichen Brust zu wenig bekannt ist.

Osteoporose

Eine suffiziente Hormontherapie mit Testosteron oder Östrogen führt beim Knochen zu einer ausreichenden osteoblastischen Stimulation. Untersuchungen bei Transpersonen konnten zeigen, dass unter der geschlechtsangleichenden Hormontherapie keine signifikante Osteoporose aufgetreten ist [20]. Deshalb muss die relativ teure Screening-Knochendichtemessung bei dieser Population infrage gestellt werden. Bei Personen mit Status nach Gonadektomie im Rahmen der geschlechtsangleichenden Genitaloperation ist aber darauf zu achten, dass die Hormonersatztherapie korrekt weitergeführt wird. Ein Absetzen der Hormone über längere Zeit kann zu einem beachtlichen Knochenverlust führen und sollte unbedingt vermieden werden. Ebenfalls wird empfohlen, bei Personen mit familiärer Belastung bezüglich Osteoporose, analog zu anderen Risikopatienten, Knochendichtemessungen durchzuführen.

Prostata

Eine Orchiektomie vor dem 40. Lebensjahr führt in der Regel zur Prävention einer gutartigen Prostatahyperplasie und eines

Prostatakarzinoms. Berichte über das Auftreten von Prostatakrebs bei Transfrauen betreffen nur Personen, die nach dem 50. Lebensjahr eine Orchiektomie durchführen ließen [26].

Ovarien und Endometrium

Eine Studie aus dem Jahr 1989 zeigte, dass Ovarien bei Transmännern unter Testosterontherapie polyzystisch verändert erscheinen [27]. Dies könnte analog wie beim PCO-Syndrom zu dem Schluss führen, dass maligne Entartungen häufiger auftreten könnten. Aus diesem Grund sollte die Entfernung der Ovarien empfohlen werden. Man darf dabei aber nicht vergessen, dass es sich hier nur um einen Analogieschluss handelt und dass klare Daten zu einer Empfehlung nach wie vor fehlen. Nicht zuletzt zeigen auch klinische Beobachtungen aus gynäkologischen Ultraschalluntersuchungen und postoperative histologische Untersuchungen, dass polyzystische Ovarien bei Transmännern eher die Ausnahme als die Regel sind.

Testosteron wirkt eher atrophisierend auf das Endometrium. Inwieweit Testosteron im Endometrium zu Östrogen aromatisiert wird, ist unbekannt. Theoretisch kann auf diesem Weg eine chronische Hormonstimulation des Endometriums erfolgen, was ein Risiko für dessen maligne Entartung darstellt. Berichte über das Auftreten von Endometriumkarzinomen bei Transmännern liegen aber keine vor [26].

Ausblick

Ein weiterer erfreulicher Schritt in Richtung Entpsychiatisierung der Geschlechtsinkongruenz betreffen die Bestrebungen in der Revision des ICD, der 2017 neu aufgelegt wird. Die alte Bezeichnung „Transsexualismus“ wird voraussichtlich aus dem Kapitel der psychiatrischen Diagnosen verschwinden und neu als „Geschlechtsinkongruenz“ im Kapitel „Conditions Related to Sexual Health“ Platz erhalten [28].

Die 2009 durch erfahrene Fachleute erstellten Guidelines der amerikanischen Endocrine Society bilden eine gute Grundlage in der hormonellen Behandlung und Begleitung von Transpersonen [20]. Zudem findet man zahlreiche Internetplattformen, wie z. B. das kalifornische Center of Excellence for Transgender Health [29], die im Rahmen der spezialisierten Behandlung weitere Hilfestellungen anbieten. Neben den medizinischen Kenntnissen fördern das persönliche Engagement sowie die offene und affirmative Haltung des Therapeuten die Arzt-Patient-Beziehung und ermöglichen dieser medizinisch unterversorgten Patientengruppe einen niedrigschwelligen Zugang zu medizinischen Einrichtungen. Ziel ist es, diese medizinische Randgruppe bestmöglich in eine Betreuung mit hoher Qualität einzubeziehen und das Gesundheitsbewusstsein zu fördern. Auf diese Weise sollte es gelingen, die Vorurteile in der Gesellschaft und die Psychopathologisierung in Institutionen und Fachkreisen abzubauen und die Betroffenen zu mehr Selbstbewusstsein und Eigenverantwortung zu ermuntern.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Die Entpathologisierung der Transidentität (ehemals Transsexualität) auf psychiatrischer Ebene und das öffentliche Engagement von Betroffenen führten in den vergangenen Jahren zu mehr Verständnis und Akzeptanz für dieses Thema in der Gesellschaft. Dieser Umstand erlaubt es Menschen mit Geschlechtsinkongruenz, sich gegenüber Vertrauenspersonen und Fachpersonen aus Medizin und Psychiatrie zu öffnen und über ihre Geschlechtsdysphorie zu sprechen. Somit werden immer öfter Ärzte und Fachpersonen mit Menschen, die sich dem ihnen bei Geburt zugeschriebenen Geschlecht nicht zugehörig empfinden und sich medizinisch behandeln lassen möchten, in der alltäglichen Praxis konfrontiert. Die aktuellen Standards of Care (Version 7) der World Professional Association for Transgender Health (WPATH) sowie Behandlungsempfehlungen von Fachgruppen wie die des Gender-Dysphoria-Teams des Universitätsspitals Zürich können eine sinnvolle Stütze in der Erstbetreuung von transidenten Menschen sein. Die Einleitung einer geschlechtsangleichenden Hormonbehandlung gilt heute als sicher und der Erfolg der Therapie ist durch wissenschaftliche Studien klar belegt.

Literatur:

- Hirschfeld M. Die intersexuelle Konstitution. Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen 1923; 23: 3–27.
- Nieder TO, Biken P, Richter-Appelt H. [Transgender, transsexualism and gender dysphoria: current developments in diagnostics and health care]. Psychother Psychosom Med Psychol 2014; 64: 232–45.
- Benjamin H. The transsexual phenomenon. The Julian Press, New York, 1966.
- Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. Int J Transg 2011; 13: 165–232.
- Behandlungsempfehlungen Gender-Dysphoria-Team (USZ). <http://www.psychiatrie.usz.ch/PatientenUndBesucher/Spezialangebote/St%C3%B6rungen%20der%20Geschlechtsidentit%C3%A4t%20Transsexualit%C3%A4t/Documents/Behandlungsrichtlinien%20GenderDysphoriaTeam%20USZ.PDF> [zuletzt gesehen: 03/2015].
- Radix A, Eisfeld J. Informierte Zustimmung in der Trans*-Gesundheitsversorgung. Erfahrungen eines US-amerikanischen Community Health Center. Z Sex-Forsch 2014; 27: 31–43.
- Becker S, Bosinski H, Clement U, et al. Standards der Behandlung und Begutachtung von Transsexuellen. Standards der Deutschen Gesellschaft für Sexualforschung, der Akademie für Sexualmedizin und der Gesellschaft für Sexualwissenschaft. Z Sex-Forsch 1997; 10: 147–56.
- Garcia D, Gross P, Baeriswyl M, et al. Von der Transsexualität zur Gender-Dysphorie 2014 Beratungs- und Behandlungsempfehlungen bei TransPersonen. Schweiz Med Forum 2014; 14: 382–7.
- Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. Horm Res 2005; 64 (Suppl 2): 31–6.
- Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male trans-

sexuals: effects and risks of administration of androgens to females. J Sex Med 2008; 5: 765–76.

11. Levy A, Crown A, Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59: 409–18.

12. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3467–73.

13. Tangpricha V, Ducharme SH, Barber TW, et al. Endocrinologic treatment of gender identity disorders. Endocr Pract 2003; 9: 12–21.

14. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1995–2010.

15. Asscheman H, Giltay E, Megens J, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. Eur J Endocrinol 2011; 164: 635–42.

16. Harris JA, Rushton JP, Hampson E, et al. Salivary testosterone and self-report aggressive and pro-social personality characteristics in men and women. Aggress Behav 1996; 22: 321–31.

17. Van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, et al. Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. Psychoneuroendocrinology 1995; 20: 343–63.

18. O'Connor DB, Archer J, Wu FC. Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2837–45.

19. Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hor-

mone treatment in transsexual people. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5723–9.

20. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3132–54.

21. Dahl M, Feldman JL, Goldberg JM, et al. Physical aspects of transgender endocrine therapy. Int J Transgend 2006; 9: 111–34.

22. Asscheman H, Gooren L. Long-term mortality in hormone-treated transsexuals. J Sex Med 2009; 6 (Suppl 5): 403–20.

23. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47: 337–42.

24. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. Fertil Steril 2010; 93: 1267–72.

25. Fachinformation Oestrogen® des Arzneimittel-Kompandiums der Schweiz. <https://compedium.ch/mpro/mnr/1737/html/de#8000> [zuletzt gesehen: 03/2015].

26. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. Eur J Endocrinol 2008; 159: 197–202.

27. Spinder T, Spijkstra JJ, van den Tweel JG, et al. The effects of long-term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 151–7.

28. ICD-11 Beta Draft. <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en> [zuletzt gesehen: 03/2015].

29. Center of Excellence for Transgender Health, University of California, San Francisco. <http://www.transhealth.ucsf.edu> [zuletzt gesehen: 03/2015].

Dr. med. Niklaus Flütsch

Dr. Flütsch ist Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe (FMH). Er führt eine Privatpraxis für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Spezialisierung in gynäkologischer Endokrinologie. Daneben ist er Leiter der Spezialsprechstunde für transidente Menschen am Züricher Stadtspital Triemli.



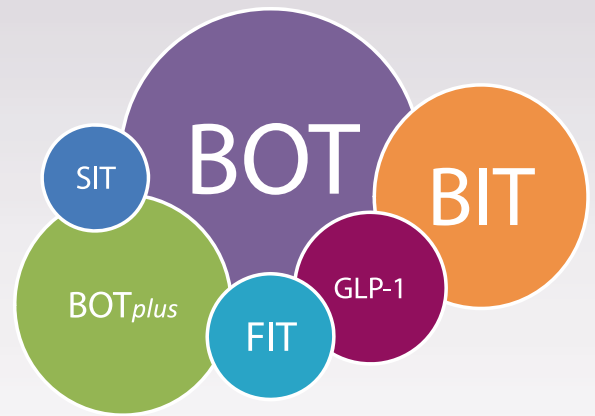
Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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.

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, Brünigstraße 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.

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.



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 Insulinglulin

SANOFI DIABETES
ÜBER 90 JAHRE INSULINERFAHRUNG



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

¹⁾ Riddle MC et al. Diabetes Care 2003;26(11):3080-6 ²⁾ Yki-Järvinen H et al. Diabetologia 2006;49:442-451 ³⁾ The ORIGIN Trial Investigators N Engl J Med 2012; 26:367(4):319-28 ⁴⁾ Rendell M et al. Expert Opin. Drug Saf 2013;12(2):247-263 ⁵⁾ Home PD et al. Diabetes Obes Metab 2010;12:772-779 ⁶⁾ Fachinformation Apidra, Stand November 2013 ⁷⁾ Ratner R et al. Diabetes Obes Metab. 2011 December; 13(12): 1142-1148 ⁸⁾ Luzio SD, et al. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79:269-75 ⁹⁾ Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:251-7 ¹⁰⁾ Davies M et al. Diabetes Res Clin Pract 2008;79(2):368-375 ¹¹⁾ Schreiber S et al. Diabetes Stoffw Herz 2009;18:91-98 ¹²⁾ Riddle MC et al. Diabetes Obes Metab 2013 Oct 11;doi: 10.1111/dom.12225. [Epub ahead of print] ¹³⁾ Owens DR Diabet Med 2013;30(3):276-88 033161-12/13

Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel

K. Rufinatscha, C. Röss, K. Salzmann, G. Staudacher, H. Tilg, S. Kaser

Kurzfassung: Untherapierter Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter (AGHD) ist mit viszeraler Adipositas, Dyslipidämie, Insulinresistenz und Fettleber verbunden. Interessanterweise finden sich viele der AGHD-Merkmale auch bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) gilt als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms. In einigen Studien wurden bei Patienten mit NAFLD verminderte Konzentrationen von zirkulierendem IGF-1, dessen Synthese zu einem großen Teil durch Wachstumshormon (GH) reguliert wird, beschrieben. Mäuse, welche eine hepatische Wachstumshormondefizienz aufweisen, zeigen zahlreiche phänotypische Charakteristika des metabolischen Syndroms, unter anderen auch eine Fettlebererkrankung. Dies legt einen Zusammenhang zwischen dem Wachstumshormon und der Entstehung einer NAFLD nahe.

Ziel unserer Studie ist es, in einem Zellkulturmodell die Effekte des Wachstumshormons auf den intrazellulären Glukosestoffwechsel näher zu untersuchen. Im Detail sollen Auswirkungen einer verminderten Wachstumshormonrezeptorexpression auf den Insulinsignaltransduktionsweg, den Glykogengehalt und auf Schlüsselenzyme der Glukoneogenese untersucht werden.

Präliminäre Daten zeigen, dass eine verminderte Wachstumshormonrezeptorexpression mit intrazellulären Veränderungen des hepatischen Glukosestoffwechsels verbunden ist. Die verminderte Insulinsensitivität könnte auf Alterationen im Insulinsignaltransduktionsweg und

Änderungen der Glukoneogenese zurückzuführen sein.

Diese präliminären Daten weisen darauf hin, dass Wachstumshormon einen direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel in der Leber hat. Zudem legen sie nahe, dass Veränderungen im Wachstumshormonstoffwechsel einen wichtigen pathophysiologischen Mechanismus in der Entstehung der Fettlebererkrankung bei Patienten mit metabolischem Syndrom darstellen könnten.

Der folgende Artikel soll einen kurzen Überblick über die Effekte von Wachstumshormon auf den hepatischen Glukosestoffwechsel und seine damit assoziierte mögliche Rolle bei der Entstehung der Fettleber geben.

Schlüsselwörter: Fettlebererkrankung, Wachstumshormonmangel, Insulinsensitivität

Abstract: Hepatic Effects of Growth Hormone on the Glucose Metabolism. Adult growth hormone deficiency (AGHD) is frequently associated with visceral obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and fatty liver disease. Remarkably, several clinical features of AGHD are also found in patients with the metabolic syndrome. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is thought to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. In some studies, reduced insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels, which are predominantly determined by growth hormone (GH) secretion, have been reported in patients with NAFLD. In a mouse model of hepatic growth

hormone receptor deficiency, mice displayed several features of the metabolic syndrome, including fatty liver disease, suggesting that growth hormone metabolism might crucially be involved in the development of NAFLD also.

The aim of our work is to establish a cell culture model of hepatic growth hormone receptor deficiency in order to study the cellular effects of GH deficiency on glucose metabolism. In detail, our studies include investigations of glycogen content, key steps of insulin signalling pathway, and key enzymes of gluconeogenesis in growth hormone receptor deficiency.

In preliminary experiments we found that human hepatoma cells with suppressed GHR expression display significant disturbances in cellular glucose metabolism. Reduced insulin sensitivity might occur due to alterations in the insulin signalling pathway and gluconeogenesis. Our preliminary data show that growth hormone metabolism directly affects hepatic glucose metabolism and thus suggest a pathophysiological role of growth hormone in fatty liver-associated insulin resistance in patients with the metabolic syndrome.

This article will give a short review on recent findings of growth hormone on metabolism in the liver and its role in pathophysiology of fatty liver disease. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (2): 50–1.**

Key words: fatty liver disease, growth hormone deficiency, insulin sensitivity

Liste der verwendeten Abkürzungen

AGHD	Adulter Wachstumshormonmangel	IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
GHBP	Growth Hormone Binding Protein	IGFBP-3	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3
GHR	Wachstumshormonrezeptor	NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Hintergrund

Aufgrund der weltweit starken Zunahme von Übergewicht und Adipositas hat auch die Häufigkeit des metabolischen Syndroms in den letzten Jahren stark zugenommen. Damit verbunden ist auch eine stark steigende Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), welche Schätzungen zufolge ein Drittel aller Erwachsenen und bis zu 80 % der adipösen Erwachsenen betrifft [1–3]. NAFLD und insbesondere die nichtalkoholische Steatohepatitis sind stark mit Insulinresistenz assoziiert [4]. Pathophysiologisch spielen ne-

ben endoplasmatischem Retikulum-Stress (ER-Stress), erhöhter Konzentration an zirkulierenden und in die Leber aufgenommenen Fettsäuren, oxidativem Stress, Inflammation und verändertem Adipozytokinmuster auch endokrine Veränderungen eine wichtige Rolle in der Entwicklung der NAFLD [5, 6].

Untherapierter Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter (AGHD) führt zu NAFLD-ähnlichen Triglyzeridakkumulationen in der Leber, weswegen schon länger ein Zusammenhang zwischen dem Wachstumshormonstoffwechsel und der NAFLD vermutet wurde [7]. Dazu passend führte bei einem Patienten mit AGHD und Fettleber eine Wachstumshormontherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Steatose und der Inflammation in der Leber. Die exakte Rolle von Wachstumshormon (GH) bei der Entstehung und den metabolischen Folgen der Fettlebererkrankung ist bisher jedoch noch nicht im Detail bekannt [8].

Eingelangt am 20. April 2015; angenommen am 21. April 2015

Aus dem Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Kerstin Rufinatscha, B.Sc., Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: kerstin.rufinatscha@i-med.ac.at

■ Mechanismen des Wachstumshormons

Fusco et al. konnten 2012 zeigen, dass adipöse Patienten mit NAFLD einen verringerten GH-Peak, eine erhöhte Konzentration an GHBP und verminderte Spiegel von IGF-1 und IFGBP-3 im Vergleich zu adipösen Patienten ohne Lebererkrankung aufweisen [9].

Eine leberspezifische Deletion des GHR in Mäusen führte zu einer 90%igen Reduktion des Serum-IGF-1-Spiegels. Diese Mäuse entwickelten eine Glukoseintoleranz, wiesen eine erhöhte Aufnahme von freien Fettsäuren in die Leber und eine vermehrte Akkumulation von Triglyzeriden in der Leber auf [10]. In einer Studie von Nishizawa et al. wurde gezeigt, dass eine verminderte Wachstumshormonausschüttung zur Entwicklung einer Steatohepatitis führt. Bemerkenswerterweise konnte deren Verlauf durch 2-wöchige Gabe von IGF-1 jedoch nicht positiv beeinflusst werden. Diese Daten lassen vermuten, dass GH die Entstehung und den Verlauf der NAFLD zumindest teilweise über IGF-1-unabhängige Mechanismen beeinflusst, und legen zudem nahe, dass verminderte IGF-1-Werte bei NAFLD eher als Folge einer verminderten GH-Ausschüttung und nicht primär als Ursache für die metabolischen Veränderungen in der Leber zu interpretieren sind [11].

Mechanistisch scheint ein direkter Einfluss von Wachstumshormon auf den zellulären Glukose- und damit verbunden auch auf den Fettsäurestoffwechsel als wahrscheinlich.

In einem Mausmodell für adulten Wachstumshormonmangel (AGHD) zeigte sich eine gesteigerte periphere Insulinsensitivität [12]. Eine Fütterung dieser Mäuse mit fettreicher Diät führte überraschenderweise zu einer Zunahme der Fettmasse, einem verminderten hepatischen Fettgehalt und einer reduzierten Glukose-Clearance. Diese Daten führten zu der Hypothese, dass Wachstumshormon einerseits gewebsspezifische Effekte auf den Stoffwechsel aufweist und andererseits die Folgen eines Wachstumshormonmangels auf den Stoffwechsel diätabhängig sind.

Dementsprechend konnten Cordoba-Chacon et al. in einem Mausmodell für adult auftretenden isolierten Wachstumshormonmangel vor Kurzem zeigen, dass GH mit der insulinmedierten Suppression der hepatischen Glukoseproduktion positiv assoziiert ist [13]. Während der hepatische Glukose-Output bei diesen Mäusen entsprechend erhöht war, zeigte sich im Bereich der Skelettmuskulatur eine im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen erhöhte Insulinsensitivität. Diese Daten unterstützen die Hypothese einer gewebsspezifischen Wirkung von GH auf den Glukosestoffwechsel.

■ Zielsetzung und präliminäre Daten

Ziel unserer Arbeit ist es, die Rolle von Wachstumshormon auf den hepatischen Glukosestoffwechsel exakt zu definieren. Um den Einfluss systemischer Faktoren auszuschließen, werden die Auswirkungen eines Wachstumshormonmangels in GHR-supprimierten HepG2-Zellen untersucht. Die Expression des GHR wird mittels Transfektion der Zellen mit spezifischer „small interfering (si) RNA“ durchgeführt. Erste präliminäre Daten zeigen, dass Wachstumshormonmangel direk-

te Auswirkung auf den Insulinsignaltransduktionsweg hat und dementsprechend mit einer Reduktion der zellulären Insulinwirkung einhergeht. Dazu passend zeigte sich in ersten Experimenten auch ein negativer Einfluss auf den Glykogengehalt der Zellen. In weiteren Versuchen gilt es, die Ebene der Interaktion von Wachstumshormon auf den Insulinsignaltransduktionsweg zu klären und zu untersuchen, ob die Effekte auf eine verminderte IGF-1-Produktion als Folge des Wachstumshormonmangels zurückzuführen sind.

■ Relevanz für die Praxis

Adulter Wachstumshormonmangel ist mit Veränderungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels sowie häufig mit Fettleber assoziiert. Studien weisen darauf hin, dass Wachstumshormon direkte Effekte auf den intrahepatischen Glukosestoffwechsel haben könnte. Dies hätte nicht nur für die Behandlung von Patienten mit adultem Wachstumshormonmangel klinische Relevanz, sondern könnte auch neue Erkenntnisse in der Entstehung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bringen.

■ Interessenkonflikt

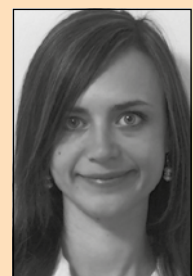
Diese Arbeit wird durch einen „Pfizer Investigator-Initiated Research Grant“ unterstützt.

Literatur:

1. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1682–98.
2. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193–8.
3. Xu L, Xu C, Yu C, et al. Association between serum growth hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2012; 7: e44136.
4. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, et al. Current pharmacological therapies for non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3777–85.
5. Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1023–30.
6. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3375–84.
7. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 64.
8. Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology* 2007; 132: 938–43.
9. Fusco A, Miele L, D'Uonno A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased GHBP and reduced GH/IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 531–6.
10. Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R27–R37.
11. Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, et al. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423: 295–300.
12. Luque RM, Lin Q, Cordoba-Chacon J, et al. Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone deficiency (AOIGHD) due to destruction of pituitary somatotropes. *PLoS One* 2011; 6: e15767.
13. Cordoba-Chacon J, Gahete MD, McGuinness OP, et al. Differential impact of selective GH deficiency and endogenous GH excess on insulin-mediated actions in muscle and liver of male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E928–E934.

Kerstin Rufinatscha, B.Sc.

Kerstin Rufinatscha, B.Sc., wurde 1991 geboren. Sie hat sich im Rahmen ihrer Masterarbeit im Stoffwechsellabor der Univ.-Klinik für Innere Medizin 1 mit zellulären Effekten von Wachstumshormon beschäftigt und ist nun im Christian-Doppler-Labor für Insulinresistenz an der Medizinischen Universität Innsbruck tätig.



Ein Hormon stellt sich vor: Irisin

A. Fenzl, F. W. Kiefer

■ Einleitung

Kürzlich wurde ein neues Peptidhormon entdeckt, das durch Ausdauertraining mittels proteolytischer Spaltung des Transmembranproteins „fibronectin typ-III domain-containing 5“ (FNDC5) aus dem Muskel freigesetzt wird und ein beiges/braunes Fettprogramm im weißen Fettgewebe induziert („browning“) [1]. Dieses Myokin wurde aufgrund seiner endokrinen Wirkung auf das Fettgewebe nach der griechischen Götterbotin Iris als Irisin bezeichnet.

■ PGC-1 α und die Entdeckung von FNDC5/Irisin

„Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha“ (PGC-1 α) ist ein transkriptioneller Kofaktor, dessen Expression durch körperliche Aktivität in der Skelettmuskulatur ansteigt. PGC-1 α spielt eine zentrale Rolle in der Regulation zahlreicher Gene des Fettstoffwechsels, der Glukosehomöostase sowie in der Mitochondrienentstehung und der Thermogenese von braunem Fett [2]. In transgenen Mäusen, die PGC-1 α im Muskel überexprimieren, wurde eine Transformation von subkutanem weißem in beiges/braunes Fett („browning“) inklusive einer Verbesserung des metabolischen Phänotyps berichtet [1]. Diese Beobachtung nährte die Hypothese eines Crosstalks zwischen Muskel und Fettgewebe. Es lag der Verdacht nahe, dass PGC-1 α die Produktion eines Myokins stimuliert, das seine Wirkung in Fettzellen entfaltet. Tatsächlich konnte *in vitro* ein „browning“ von weißen Adipozyten durch Stimulation mit konditioniertem Medium von PGC-1 α -überexprimierenden Myozyten ausgelöst werden. Mittels molekularbiologischer und bioinformatischer Analysen wurden der Vorläufer FNDC5 und sein Spaltprodukt Irisin als die verantwortlichen Faktoren identifiziert. Die Stimulation mit rekombinantem FNDC5 führte zu einer gesteigerten Expression brauner Fettgewebemarker sowie zu einer Erhöhung des Energieverbrauchs in weißen Adipozyten, während der Einsatz eines FNDC5-neutralisierenden Antikörpers die Wirkung des konditionierten Mediums von PGC-1 α -exprimierenden Zellen auf die Thermogenese in weißen Adipozyten aufhob. Die exakten Mechanismen, durch die Irisin das „browning“ induziert, sind noch unbekannt, da bisher noch keine Rezeptoren identifiziert werden konnten.

■ Irisin und Adipositas

Die Gabe eines FNDC5-exprimierenden adenoviralen Vektors in Mäusen führt einerseits zu einem Anstieg der „Uncoupling protein-1“- (UCP-1-) Expression im subkutanen Fett und an-

dererseits zu einem erhöhten Energieumsatz, einer Reduktion des Körpergewichts und zu einer Verbesserung der Glukosehomöostase [1]. Humane Studien fanden einen Trend zu gesteigerten Irisinkonzentrationen bei Adipositas sowie eine positive Korrelation mit Körpergewicht, BMI, Fettmasse und Insulin [3]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wiesen auch Patienten mit metabolischem Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Irisinwerte auf [4]. Diese Berichte könnten auf eine mögliche Irisinresistenz ähnlich der Insulinresistenz bei Adipositas und metabolischem Syndrom hinweisen. Allerdings wiesen Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes niedrigere Irisinkonzentrationen auf als jene mit normaler Glukosetoleranz [5]. Bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen zirkulierendem Irisin und intrahepatischem Triglyceridgehalt [6]. Aufgrund der überwiegend deskriptiven Datenlage ist die funktionelle Rolle von Irisin im Energiestoffwechsel des Menschen noch nicht geklärt.

■ Irisin und körperliche Aktivität

Die Berichte über den Einfluss von körperlicher Aktivität und Ausdauertraining auf die Irisinkonzentrationen im Menschen sind sehr inhomogen. Während die Landmark-Studie von Boström et al. erhöhte zirkulierende Irisinkonzentrationen bei Mäusen nach 3-wöchigem Laufradtraining und bei Menschen nach 10-tägigem Ausdauertraining beobachtete [1], haben sich in letzter Zeit auch Berichte gehäuft, die entweder keinen Unterschied oder erhöhte Irisinkonzentrationen nur unter speziellen Trainingskonditionen fanden. So scheinen die Trainingsart und -intensität einen Einfluss auf die FNDC5/Irisin-Regulation zu haben. Beispielsweise war nach kurzer, intensiver Bewegung die FNDC5/Irisin-Expression in Muskelbiopsien junger Männer erhöht, nicht jedoch nach mehrwöchigem Training [7, 8]. In einer anderen Studie stiegen die zirkulierenden Irisinkonzentrationen direkt nach dem Training an, nach 12-wöchigem Training waren die Werte jedoch deutlich niedriger als der Ausgangswert [9]. Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Regulation von FNDC5/Irisin ist somit nicht restlos geklärt.

■ Ausblick

Irisin ist ein neues Myokin, das zumindest im Tierversuch eine Umwandlung von subkutanem Fett in beiges/braunes Fett begünstigt. Dadurch fördert Irisin den Energieverbrauch und wirkt so der Entstehung von Adipositas entgegen. Die klinische Relevanz dieses Hormons lässt sich derzeit aufgrund der teilweise inhomogenen und deskriptiven humanen Datenlagen noch nicht abschätzen.

Literatur:

1. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–8.
2. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr Rev* 2006; 27: 728–35.
3. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125–30.
4. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899–907.
5. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96–101.
6. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557–62.
7. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 591: 5393–400.
8. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013; 8: e73680.
9. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281: 739–49.

Korrespondenzadressen:

Anna Fenzl, MSc

Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: anna.fenzl@meduniwien.ac.at



Dr. Florian Kiefer

Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: florian.kiefer@meduniwien.ac.at



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 59

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Durchstechflasche enthält 20 mg/40 mg/60 mg/ Pasireotid (als Pasireotidmonat) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Polyglactin (50 60:40 50), Polyglactin (50:50) **Lösungsmittel:** Carmellose Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke **DARREICHUNGSFORM:** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Pulver: Leicht gelbliches bis gelbliches Pulver. Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbe oder leicht braune Lösung. **KLINISCHE ANGABEN: Anwendungsgebiete:** Signifor ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin Analogon unzureichend kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC Code: H01CB05 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited Wimblesbury Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig **Stand der Information:** 11/2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patrone / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. **4.3 Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand der Information:** Juli 2014

Der Schilddrüsenfall: Lymphknoten – Teil 1

S. Meng

Zentralröntgeninstitut, Kaiser-Franz-Josef-Spital, und Ordination Dr. Stefan Meng, Wien

Der Ultraschall stellt die primäre Untersuchungsmethode zur Beurteilung zervikaler Lymphknoten dar. Mit dem Ultraschall können nahezu alle Lymphknotengruppen des Halses eingese-

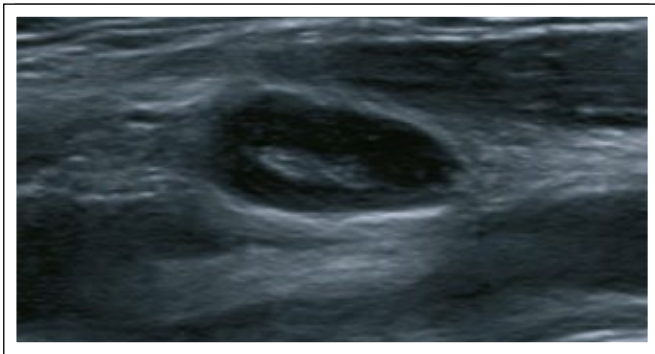


Abbildung 1: Normalbefund zervikal. Diesen kennzeichnet eine scharfe Begrenzung, ein echoreicher Hilus, eine gleichmäßige Breite des Kortex, eine reguläre Größe und ovale Form.

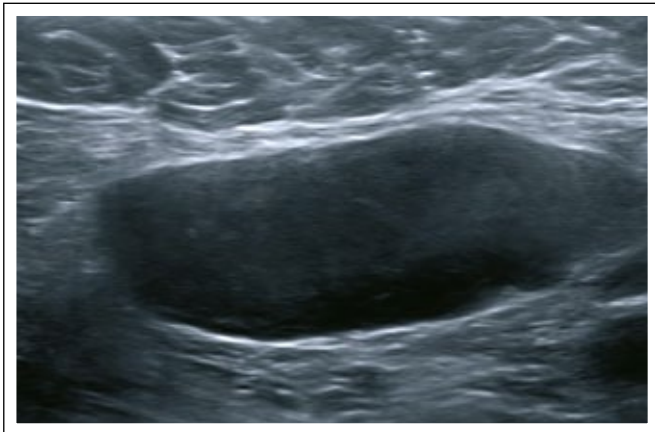


Abbildung 2: Fehlender Hilus. Dieser Lymphknoten weist keinen Hilus auf, alle anderen Kriterien sind jedoch erfüllt. Tumorzellen destruieren die reguläre Architektur des Lymphknotens und führen so zu einer Obliteration der Hilusstruktur. „Diffuse large B-cell lymphoma“ (DLBCL).

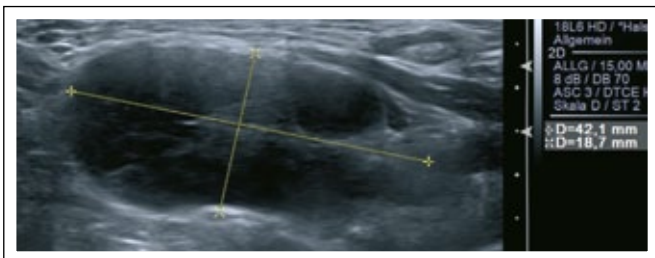


Abbildung 3: Lymphknotengröße. Bei diesem Lymphknoten aus dem Level 2 sind sowohl der Quer- als auch der Längsdurchmesser zu groß für diesen Halsabschnitt (quer max. 7–8 mm). „Diffuse large B-cell lymphoma“ (DLBCL).

hen werden, mit Ausnahme jener der Retropharyngeal-Region. Gerade die der Schilddrüse benachbarten Lymphknotenlevel (1a/b, 2, 3, 4, 6) beinhalten auch jene Lymphknotengruppen, die die Lymphe aus anderen Halsabschnitten sammeln und weiterleiten. Somit wäre im Rahmen einer Routinekontrolle der Schilddrüse eine „zufällige Begegnung“ mit einem nicht typisch reaktiv alterierten Lymphknoten durchaus möglich.

Im Folgenden sollen – sehr bildlastig – die bekannten Kriterien [1, 2] für Lymphknoten veranschaulicht werden (Abb. 1–10). Sämtliche Fälle sind histologisch verifiziert bzw. durch klinische Kontrollen bestätigt.

Im hier präsentierten ersten Teil werden die B-Bild-sonographischen Kriterien, im zweiten Teil (nächste Ausgabe des Journals) die Farb-/Powerdopplerkriterien und neue Techniken wie Kontrastmittelsonographie und Elastographie veranschaulicht.

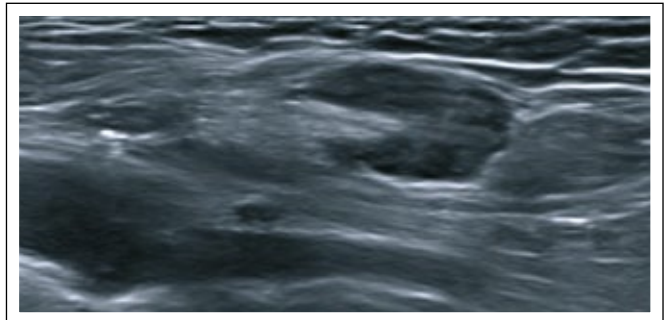


Abbildung 4: Fehlende Gleichmäßigkeit des Lymphknotenkorx. Besonders am rechten Rand des Lymphknotens fällt die exzentrische Verbreiterung des Kortex auf. Hodgkin-Lymphom-Rezidiv.

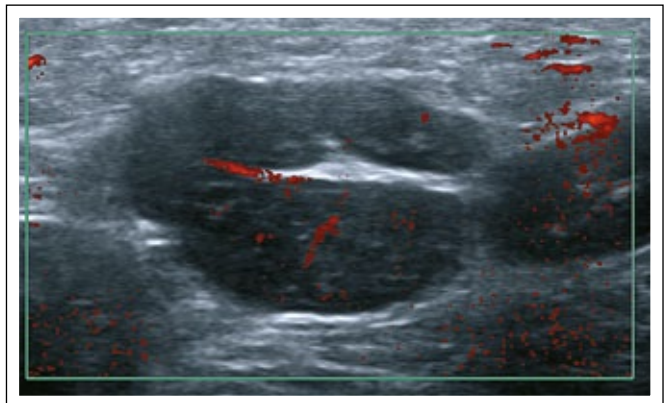


Abbildung 5: Äußere Form des Lymphknotens. Die Außenkontur des Lymphknotens ist kugelig. B-Zell-Lymphom.

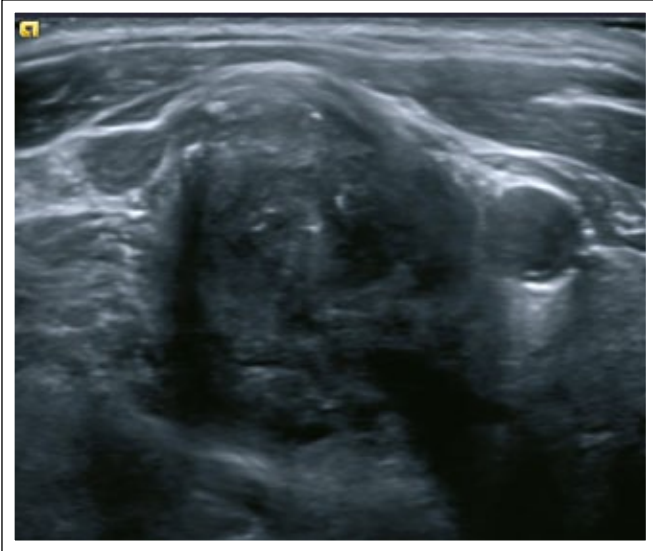


Abbildung 6: Homogenitätsverlust der Binnenstruktur. Im Inneren des Lymphknotens ist nicht mehr die reguläre Architektur zu erkennen, stattdessen herrscht im Inneren ein Chaos. Somit ist dies ein eindeutiges Zeichen der Destruktion durch Tumorinfiltration. Adenokarzinommetastase eines Lungentumors.

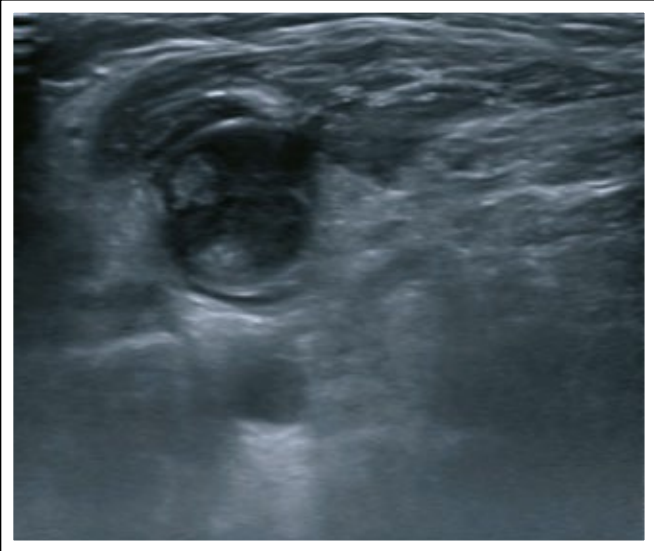


Abbildung 9: Begrenzung. Bei diesem Lymphknoten fällt eine Unterbrechung der scharfen Begrenzung auf 11 Uhr auf. Hier infiltriert ein fingerförmiger Tumorausläufer aus dem Lymphknoten den Musculus sternocleidomastoideus. Tonsillenkarzinommetastase.

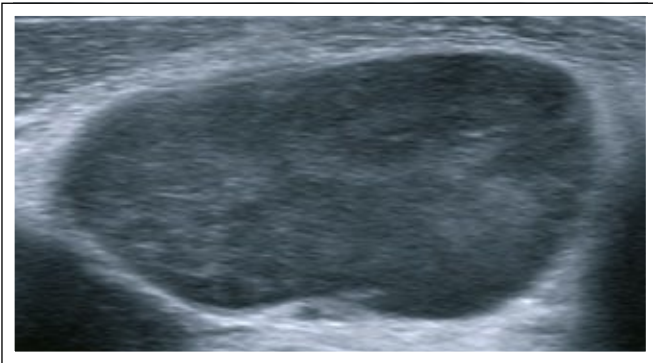


Abbildung 7: Homogenitätsverlust der Binnenstruktur. Scheinbar homogene, nahezu echoleere und somit zystisch erscheinende Lymphknoten können bei entsprechender Einstellung der Geräteparameter eine mikronoduläre Struktur aufweisen. Dies ist typisch für Lymphome. „Small lymphocytic lymphoma“ (SLL).

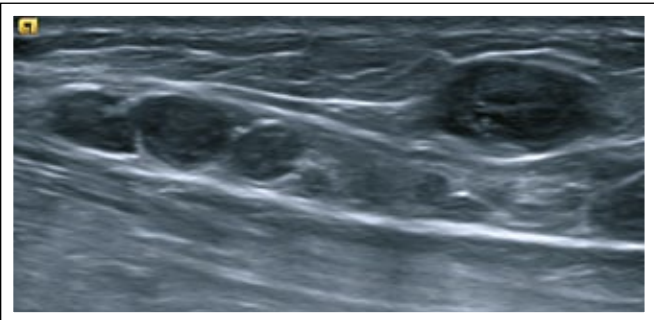


Abbildung 10: Muster der Lymphadenopathie. Fallen mehrere alterierte Lymphknoten auf, kann das Befallsmuster v. a. im Hinblick auf die Anamnese aussagekräftig sein. Lymphknotenmetastasen nach lokoregionärem Melanom.

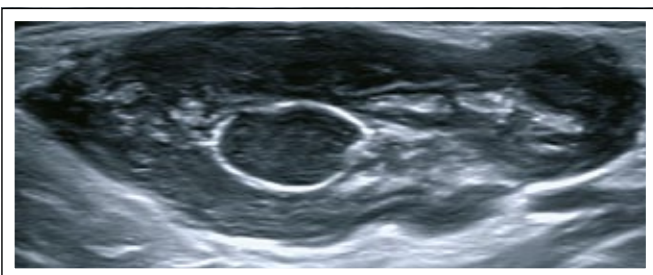


Abbildung 8: Homogenitätsverlust der Binnenstruktur. Lymphom-Lymphknoten in Therapie können eine äußerst inhomogene Binnenstruktur aufweisen. Das ist ein Zeichen der Therapie und kann nicht *per se* als Komplikation angesehen werden. Eine Sicherheit in der Interpretation ist klarerweise nur mit entsprechender Anamnese bzw. mit einem zeitlichen Befundverlauf zu erlangen. Chronische lymphatische Leukämie (CLL).

Literatur:

1. Rettenbacher T. Sonography of peripheral lymph nodes part 1: normal findings and B-image criteria. *Ultraschall Med* 2010; 31: 344–62.
2. Braun B, Günther R, Schwark WB (Hrsg). *Ultraschalldiagnostik Lehrbuch und Atlas*. 63. Ergänzungslieferung, Ecomed, Landsberg, 2014.

Korrespondenzadresse:

Dr. Stefan Meng
Zentralröntgeninstitut
Kaiser-Franz-Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
Ordination Dr. Stefan Meng
A-1100 Wien, Kundratstraße 6
Webseite: www.ultraschall-meng.at
E-Mail: stefan.meng@wienkav.at

■ Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid under Observation

Ito Y, et al. *Thyroid* 2014; 24: 27–34.

Abstract

Background: We showed previously that subclinical low-risk papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) could be observed without immediate surgery. Patient age is an important prognostic factor of clinical papillary thyroid carcinoma (PTC). In this study, we investigated how patient age influences the observation of low-risk PTMC.

Methods: Between 1993 and 2011, 1235 patients with low-risk PTMC chose observation without immediate surgery. They were followed periodically with ultrasound examinations. These patients were enrolled in this study. We divided them into three subsets based on age at the beginning of observation: young (< 40 years), middle-aged (40–59 years), and old patients (≥ 60 years). Observation periods ranged from 18 to 227 months (average 75 months).

Results: We set three parameters for the evaluation of PTMC progression: (i) size enlargement, (ii) novel appearance of lymph-node metastasis, and (iii) progression to clinical disease (tumor size reaching 12 mm or larger, or novel appearance of nodal metastasis). The proportion of patients with PTMC progression was lowest in the old patients and highest in the young patients. On multivariate analysis, young age was an independent predictor of PTMC progression. However, none of the 1235 patients showed distant metastasis or died of PTC during observation. Although only 51 patients (4 %) underwent thyrotropin (TSH) suppression based on physician preference, the PTMC of all patients enrolled in this TSH suppression study, except one, were clinically stable. To date, 191 patients underwent surgery for various reasons after observation. None showed recurrence except for one in the residual thyroid, and none died of PTC after surgery.

Conclusions: Old patients with subclinical low-risk PTMC may be the best candidates for observation. Although PTMC in young patients may be more progressive than in older patients, it might not be too late to perform surgery after subclinical PTMC has progressed to clinical disease, regardless of patient age.

Hintergrund

Die Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms zeigte in den letzten Jahrzehnten einen signifikanten Anstieg weltweit, vor allem bei Frauen. Die Mehrzahl sind Mikrokarzinome, wobei nach wie vor unklar ist, ob und wann diese Mikrokarzinome klinisch manifest werden. In einer früheren Studie hat-

ten die Autoren gezeigt, dass bioptisch verifizierte subklinische papilläre Mikrokarzinome vorerst ohne Operation nachkontrolliert werden könnten. In der vorliegenden Studie wird evaluiert, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Progression des papillären Schilddrüsenmikrokarzinoms besteht.

Zusammenfassung

Zwischen 1993 und 2011 haben sich 1235 Patienten mit papillärem Mikrokarzinom der Niedrigrisikogruppe anstatt einer unmittelbaren Schilddrüsenoperation für eine „Wait and see“-Strategie entschieden. Sie wurden einem Sonographie-Nachsorgeprogramm in Intervallen von 6–12 Monaten unterzogen, die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 75 (18–227) Monate. Die Patienten wurden in 3 Alterskategorien unterteilt:

- Gruppe 1: Alter < 40 Jahre
- Gruppe 2: Alter 40–59 Jahre
- Gruppe 3: Alter > 60 Jahre

Für die Evaluierung der Krankheitsprogression wurden die folgenden 3 Parameter verwendet:

- a. Größenzunahme von > 3 mm
- b. Neu aufgetretene Lymphknotenmetastasierung
- c. Progression zu klinischer Erkrankung (Erreichen einer Tumorgröße von ≥ 12 mm oder neu aufgetretene Lymphknotenmetastasen)

Bei 82 % der untersuchten Patienten betrug die Tumorgröße ≤ 8 mm. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer umfasste 60 Monate.

Ergebnisse

- Ältere Patienten hatten eine niedrigere Progressionsrate im Vergleich zur jüngeren Population.
- Die multivariate Datenanalyse ergab, dass jüngeres Alter ein unabhängiger Prädiktor für Krankheitsprogression ist.
- Keiner der 1235 Patienten bekam Fernmetastasen bzw. kein einziger Todesfall trat während des Beobachtungszeitraums auf.
- Nach 10 Jahren wurde bei 191 Patienten eine Schilddrüsenoperation durchgeführt, die Gründe dafür waren vielfältig. Keiner der operierten Patienten starb nach der Schilddrüsenoperation.
- Nach 5 Jahren fand sich nur bei 4,9 % der Patienten eine Größenprogression des Karzinoms von 3 mm.
- Nach 10 Jahren wurde bei 8 % der Patienten eine Größenzunahme von ≥ 3 mm beobachtet.
- Lymphknotenmetastasen wurden nach 5 Jahren lediglich bei 1,7 % der Patienten beobachtet, nach 10 Jahren bei 3,8 % der Patienten.
- Eine Progression zu „klinischer Erkrankung“ fand sich bei 3,9 % der Patienten nach 5 Jahren und bei 6,8 % der Patienten nach 10 Jahren.

Relevanz der Studie

Diese Studie zeigt, dass das papilläre Mikrokarzinom der Schilddrüse der Low-Risk-Gruppe nach Stellung der Diagnose durchaus observiert werden kann, ohne dass eine sofortige Operation erfolgen muss. Insbesondere geeignet für diese Strategie sind ältere Menschen mit Schilddrüsenmikrokarzinom und hier vor allem jene Patienten, die sich keine sofortige Operation wünschen. Die Arbeit zeigt, dass jüngere Patienten mit papillärem Schilddrüsenmikrokarzinom allerdings eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Progression der Erkrankung haben.

■ Thyroid Nodules in an Eleven Year Dan-Thyr Follow-Up Study

Krejberg A, et al. JCEM 2014; 99: 4749–54.

Abstract

Background: Iodine is an essential nutrient in making thyroid hormones. Iodine deficiency in the diet leads to thyroid nodules, goiter and hypothyroidism. Iodine can be added to salt to treat iodine-deficient diets and, consequently, many countries have salt iodination programs to prevent iodine deficiency in their populations. When a country starts such a program, the rates of hypothyroidism decrease significantly. What is less well known is whether there is any change in the rate of thyroid nodules after starting a salt iodination program. The main goal of the current study was to assess changes in thyroid gland structure after the introduction of a salt iodination program in Denmark.

Summary: The authors used thyroid ultrasound to follow 2208 individuals from 12 cities in Denmark over an 11-year period after the initiation of mandatory salt iodination program: Aalborg (moderate iodine deficiency) and Copenhagen (mild iodine deficiency). All nodules larger than 5 mm were recorded. In the case of multiple nodules, only the three largest were registered. At follow-up, median urinary iodine levels had risen, indicating an overall increase in iodine intake. Of the 618 subjects with thyroid nodules at the beginning of the study, 147 (23.8 %) had no nodules at follow up. Approximately 1/3rd of solitary nodules identified at baseline had disappeared 11 years later. Disappearance of thyroid nodules was not associated with sex or TSH level.

Implications: This study shows that in areas of iodine deficiency, thyroid nodules may disappear over time after starting a salt iodination program, presumably due to an increase in iodine intake. This is independent of a decrease in hypothyroidism.

Hintergrund

Das Spurenelement Jod ist Bestandteil des Schilddrüsenhormons und deshalb für unseren Körper unentbehrlich. Jodmangel, der durch ungenügende Jodzufuhr mit der Nahrung bedingt ist, stellt weltweit die häufigste Ursache für eine Jodmangelstruma (mit oder ohne Knoten) dar. Auch Hypothyreose kann die Folge eines Jodmangels sein. Mittlerweile gilt es als bewiesen, dass die Jodprophylaxe in den ehemaligen Jodmangelgebieten zu einer Abnahme der Struma-Inzidenz ge-

führt hat. Ob bereits bestehende Knoten in der Schilddrüse nach Salzzodierung verschwinden können, ist bisher durch Longitudinalstudien nicht ausreichend erforscht.

Ziel

Die vorliegende Studie versucht herauszufinden, ob es nach einem im Jahr 2000 implementierten Jodierungsprogramm in Dänemark zu Strukturveränderungen in der Schilddrüse gekommen ist.

Studiendesign

- In diese populationsbasierte Longitudinalstudie wurden insgesamt 2465 erwachsene Probanden aus Dänemark eingeschlossen.
- Die Probanden wurden vor und nach dem Jodierungsprogramm (1997 und 2008) untersucht.
- Zwei Regionen mit unterschiedlicher Jodversorgung (Kopenhagen und Aalborg) wurden dazu herangezogen.
- Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung wurde durch die gleichen Untersucher unter Verwendung der gleichen, geeichten Ultraschallgeräte vorgenommen.
- Hauptbeobachtungsparameter waren Strukturveränderungen in der Schilddrüse.
- Es wurden nur Schilddrüsenknoten > 5 mm inkludiert, im Falle einer multinodulären Struma wurden die 3 größten Knoten zur Evaluierung herangezogen.

Ergebnisse

- Als Ausdruck der gebesserten Jodversorgung konnte in den Kontrolluntersuchungen ein signifikanter Anstieg der mittleren Harnjodidausscheidung nachgewiesen werden.
- Von 618 Knotenträgern zu Beginn der Studie waren bei 147 (23,8 %) keine Knoten mehr nachweisbar.
- Etwa ein Drittel der solitären Knoten, die zu Beginn der Studie vorlagen, war 11 Jahre später nicht mehr nachweisbar.
- Ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang war nicht festzustellen, ebenso keine Assoziation mit dem TSH-Wert.

Relevanz der Studie

Diese Studie zeigt, dass in Jodmangelgebieten die Jodierung des Speisesalzes dazu führen kann, dass bereits bestehende Knoten in der Schilddrüse nicht mehr nachweisbar sind. Knotige Veränderungen der Schilddrüse sind daher möglicherweise als dynamischer Prozess zu sehen und nicht notwendigerweise als irreversible Strukturveränderung.

■ Thyrotropin Suppression Increases the Risk of Osteoporosis without Decreasing Recurrence in ATA Low- and Intermediate-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma

Wang LY, et al. Thyroid 2015; 25: 300–7.

Abstract

Background: Levothyroxine suppression of thyrotropin (TSH) is broadly applied to patients with thyroid cancer despite lack of consensus on the optimal TSH concentra-

tion necessary to reduce cancer recurrence while minimizing toxicity from subclinical hyperthyroidism. The objectives of this study were to examine the beneficial effects and the cardiac and skeletal toxicity of TSH suppression in well-differentiated thyroid carcinoma (DTC).

Methods: A total of 771 patients (569 women) at ATA low or intermediate risk of recurrence, with a mean age of 48 ± 14 years, and undergoing total thyroidectomy at a tertiary care center between 2000 and 2006 were followed for a median of six and a half years. They were divided into a suppressed TSH group (median TSH ≤ 0.4 mIU/l) and a nonsuppressed group (median TSH > 0.4 mIU/l). Structural recurrence of thyroid cancer, postoperative atrial fibrillation (AF), and osteoporosis were examined in the two groups. Osteoporosis was only examined in women.

Results: A total of 43/771 (5.6 %) patients recurred, 29/739 (3.9 %) patients were diagnosed with postoperative osteoporosis, and 17/756 (2.3 %) were diagnosed with postoperative AF. Despite similar rates of recurrence (HR 1.02; $p = 0.956$ [CI 0.54–1.91]), patients treated to a median TSH ≤ 0.4 mIU/l were at increased postoperative risk of a composite outcome of AF and osteoporosis (HR 2.1, $p = 0.05$ [CI 1.001–4.3]) compared to those not suppressed. A differential risk of AF alone (HR 0.78; $p = 0.63$ [CI 0.3–2.1]) was not detected, but postoperative osteoporosis was increased among women with a suppressed TSH compared to those not suppressed (HR 3.5; $p = 0.023$ [CI 1.2–10.2]). The increased risk of postoperative osteoporosis disappeared when the patient's median TSH was maintained around 1 mIU/l.

Conclusion: TSH suppression significantly increases the risk of postoperative osteoporosis without changing tumor recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with DTC. Future interventions should focus on avoiding harm in indolent disease.

Hintergrund

Bei allen wegen eines Schilddrüsenkarzinoms thyreoidectomierten Patienten muss dauerhaft Schilddrüsenhormon (Thyroxin) verabreicht werden, um einerseits den physiologischen Hormonbedarf abzudecken und andererseits das TSH-abhängige Wachstum von möglicherweise verbliebenen Resttumorzellen zu unterdrücken. Es besteht allerdings kein weltweiter verbindlicher Konsens über die Höhe der TSH-Suppression. Zunehmend wird eine risikoadaptierte, maßgeschneiderte TSH-Suppression angestrebt, weil es als bewiesen gilt, dass eine hochsuppressive Therapie sowohl ungünstigen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben als auch bei bestimmten Patientenpopulationen kardiale Nebenwirkungen hervorrufen kann.

Ziel

Die vorliegende Studie hatte 2 Ziele:

1. Den Einfluss der TSH-Suppression auf das Rezidiv-Risiko bei Schilddrüsenkarzinompatienten mit niedrigem und mittlerem Risiko für Rezidiv (nach ATA-Kriterien) zu untersuchen.
2. Die negativen Einflüsse der TSH-Suppression bei Entstehung der postoperativen Osteoporose und beim Vorhofflimmern bei derselben Patientengruppe zu untersuchen.

Methoden

- 771 Patienten (569 Frauen) mit niedrigem oder mittlerem Risiko für Rezidiv wurden eingeschlossen. Hochrisikopatienten (nach ATA-Kriterien) wurden bei dieser Studie ausgeschlossen.
- Das mittlere Alter der Patienten betrug 48 ± 14 Jahre.
- Patienten nach Thyreoidectomie (zwischen 2000 und 2006) wurden in einer Beobachtungszeit von 6,5 Jahren erfasst.
- Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt:
 - Gruppe 1 mit einem mittleren TSH-Wert $\leq 0,4$ mIU/l
 - Gruppe 2 ohne Suppression mit einem mittleren TSH-Wert $> 0,4$ mIU/l

In beiden Gruppen wurden erfasst:

- Schilddrüsenkarzinomrezidive
- Postoperatives Vorhofflimmern
- Osteoporose (bei Frauen)

Ergebnisse

- Krankheitsrezidive wurden bei insgesamt 43 von 771 inkludierten Patienten (5,6 %) festgestellt.
- 29 von 739 Patienten (3,9 %) hatten postoperative Osteoporose.
- 17 von 756 Patienten (2,3 %) hatten postoperatives Vorhofflimmern.

Auffällig war, dass bei Patienten der Gruppe 1 mit einem medianen TSH-Wert $\leq 0,4$ mIU/l im Vergleich zur nicht suppressierten Gruppe 2 (TSH-Wert $> 0,4$ mIU/l) ein erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt Vorhofflimmern und Osteoporose (2,1-fach höheres Risiko) vorlag, obwohl das Rezidivrisiko beider Patientengruppen ident war. Interessanterweise war das Risiko für Vorhofflimmern nicht erhöht.

Weiters stellte sich heraus, dass bei einem TSH-Wert um 1,0 mIU/l das Risiko für das Auftreten beider Nebenwirkungen (Vorhofflimmern, Osteoporose) nicht steigt, wobei das Rezidivrisiko gleichbleibt.

Schlussfolgerung

Eine TSH-Suppression $\leq 0,4$ mIU/l erhöht das Risiko für Osteoporose ohne Änderung des Rezidivrisikos bei Patienten, die wegen eines Schilddrüsenkarzinoms mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko (nach ATA-Kriterien) thyreoidectomiert worden waren. Deshalb sollte diese Kenntnis bei der Einstellung der Schilddrüsenhormonsubstitution berücksichtigt werden, um speziell bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko keine vermeidbaren Nebenwirkungen hervorzurufen.

Korrespondenzadressen:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Amir Kurtaran
Vorstand des Instituts für Nuklearmedizin
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



NEU
bei Akromegalie
Signifor® 40 mg / 60 mg
alle 28 Tage!

Akromegalie

Signifor® wirksamer* an der Ursache

- IGF-1 Normalisierung
- GH $<2,5\mu\text{g/L}$
- Tumorzellenreduktion
- Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität

* Gadelha MR et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2 (11) :875-884

Kongressbericht:

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

18.–20. März 2015, Medizin Zentrum Anichstraße, Innsbruck

R. W. Gasser

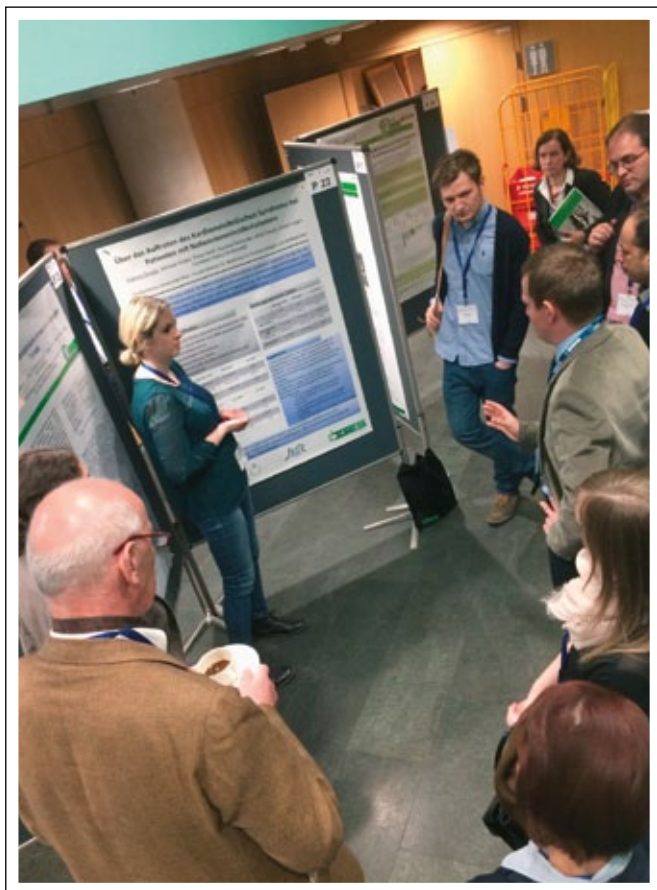


Abbildung 1: Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der ÖGES und OSDG 2015. © ÖGES. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

Erstmals wurde 2015 die Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES) gemeinsam mit der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft (OSDG) veranstaltet. Die Tagung fand vom 18.–20. März 2015 im Medizin Zentrum Anichstraße der Medizinischen Universität Innsbruck/TILAK statt. Die Organisation erfolgte seitens der ÖGES durch Günter Höfle und Susanne Kaser, seitens der OSDG durch Wolfgang Zechmann und Georg Zettinig. Die Zahl von 240 registrierten Teilnehmern zeigte das große Interesse an der Tagung.

Einen thematischen Schwerpunkt bildeten die Schilddrüsenerkrankungen, was die Synergien der beiden Gesellschaften widerspiegelte. Ein interdisziplinärer Dialog ergab sich aus der Beteiligung weiterer wissenschaftlicher Fachgesellschaften an der Programmgestaltung: Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel, Österreichische Ge-

sellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin sowie Österreichische Gesellschaft für Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung.

Neu waren diesmal Parallelsitzungen mit dem Thema „Endokrinologische Funktionstests“, in der praxisrelevante Inhalte für interessierte Ärzte und Angehörige des Pflegepersonals dargeboten wurden.

Insgesamt wurden 28 Abstracts im Rahmen von Vorträgen und Posters präsentiert, die einen interessanten Einblick in die laufende endokrinologische Forschung in Österreich erlaubten. Im Rahmen des Gesellschaftsabends im Gasthof Sailer in Innsbruck wurden am 19. März 2015 folgende Preise der ÖGES vergeben: der Wissenschaftspreis 2015 (bestes eingereichtes Abstract) und 5 Young Investigator Awards.

Die Preisträger der ÖGES-Jahrestagung 2015 waren:

- Wissenschaftspreis 2015: K. Rufinatscha, Innsbruck („Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel“; die Zusammenfassung finden Sie auf Seite 50–51)
- 1. Young Investigator Award 2015: A. Aggarwal, Wien („The Calcium-Sensing Receptor: A Novel Target in Colorectal Cancer Prevention“)
- 2. Young Investigator Award 2015: L. Leitner, Wien („Osteopontin erhöht Aromataseproduktion und Östrogensynthese in adipösem Fettgewebe“)
- 3. Young Investigator Award 2015: P. Wolf, Wien („Suppression of Plasma-Free Fatty Acid Concentrations Similarly Reduces Myocardial Lipid Content and Left Ventricular Function in Type-2 Diabetic Patients and Health Controls“)
- 4. Young Investigator Award 2015: J. Münzker, Graz („Erhöhte ‚Steroidogenic acute regulatory protein‘- [StAR]- Genexpression in Leukozyten von Patienten mit polyzystischem Ovarialsyndrom [PCOS]“)
- 5. Young Investigator Award 2015: D. Hofer, Graz („Die Wirkung von Aldosteron im Knochenstoffwechsel“)

In der Sitzung „Freie Vorträge“ am 19. März 2015 konnten die Preisträger ihre Arbeiten und Projekte vorstellen.

Am 20. März 2015 fand die 1. Generalversammlung der neu gegründeten Austrian Neuroendocrine Tumour Society (ANETS) im Rahmen der ÖGES-Tagung statt. Genaue Informationen dazu finden Sie in dieser Ausgabe auf Seite 62.

Der Eröffnungsvortrag hatte das Thema „Schilddrüsenkarzinome nach Tschernobyl und Fukushima“. Dabei wurde auf

wesentliche Unterschiede zwischen den beiden nuklearen Katastrophen hingewiesen: Während nach Tschernobyl 1986 ca. 6000 Kinder an Schilddrüsenkarzinomen erkrankten, ist nach Fukushima 2011 wegen einer effizienten Strahlungsprophylaxe bisher kein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen festzustellen. Eine Sitzung befasste sich mit dem klinischen Management beim Schilddrüsenkarzinom, insbesondere wurde auf die aktuelle Klassifikation der Schilddrüsenszytologie und die aktualisierten Nachsorgerichtlinien eingegangen. Eine weitere Sitzung befasste sich mit der Definition und Therapie des radiojodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Die Sitzung „Knochen als endokrines Organ“ befasste sich mit den Wechselwirkungen zwischen Hormonsystem und Knochenstoffwechsel sowie mit der Auswirkung verschiedener Osteoporosetherapien auf die Knochenqualität.

Zum Thema Hypophyse gab es Referate zu Hypophysenerkrankungen in der Schwangerschaft, zur Differenzialdiagnose TSHom und Schilddrüsenhormonresistenz sowie zum neurochirurgischen Vorgehen beim Inzidentalom. Die Akromegalie betreffend gab es Vorträge zum Stellenwert der konservativen Therapie mit den Somatostatin-Analoga Lanreotid und Pasireotid, das für diese Indikation neu zugelassen wurde.

Die Sitzung „Endocrine Research“ widmete sich aktuellen Forschungsschwerpunkten in der Endokrinologie: Ein Referat über „Struktur und Funktionen endokrinologisch relevanter Proteine“ gab dabei einen instruktiven Einblick in molekulare Veränderungen bei Mutationen in Proteinen als Schlüssel zum Krankheitsverständnis. In einem weiteren Referat wurden die Interaktionen von Stoffwechsel und Immunsystem als möglicher Angriffspunkt für therapeutische Interventionen besprochen. Schließlich folgte ein Bericht über Neues von der kurz zuvor abgehaltenen Tagung der Endocrine Society 2015 in San Diego, ein wesentlicher Punkt dabei waren aktuelle Empfehlungen zur Behandlung der primären Nebenniereninsuffizienz.

In der Sitzung mit dem Schwerpunkt Nebennieren wurden das nichtklassische kongenitale adrenogenitale Syndrom und das aktuelle praktische Vorgehen bei Nebennierenraumforderungen behandelt.

Die Sitzung mit dem Thema „Stoffwechsel-News“ hatte folgende Themen: Mikrobiota und ihre Rolle bei metabolischen Prozessen, Vorschläge für eine personalisierte Typ-2-Diabetestherapie, der metabolisch (un-) gesunde Adipöse und PCSK9-Inhibition als neue Therapiemöglichkeit bei Hyperlipidämie. Ein Referat über das polyzystische Ovarialsyndrom informierte über den aktuellen Stand der Forschung bei diesem Krankheitsbild mit enger Verknüpfung von Endokrinologie und Stoffwechsel. Ein weiteres Referat brachte ein Update über das Vorgehen beim Hypogonadismus des Mannes.

Die Sitzung „Endokrinologie des Intensivpatienten“ war Problemen gewidmet, die das endokrine System bei Schwerkranken betreffen. Je ein Vortrag behandelte die Funktion der Nebenniere bzw. der Schilddrüse in der intensivmedizinischen Situation. Weitere Themen waren das Management der Hypo-

Abbildung 2: Logo der Jahrestagung der ÖGES und OSDG 2015 in Innsbruck: Bergstation der neuen Hungerburgbahn in Innsbruck. © Siegfried Schwarz. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.



natriämie und, als neuer Aspekt, die Bedeutung von Vitamin D bei Intensivpatienten.

Mit den Schwerpunkten Nebenschilddrüse und Kalziumstoffwechsel befasste sich eine weitere Sitzung. Themen waren die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie, eine klinisch-praktische Guideline bei Hyperkalzämie und das Outcome nach chirurgischer Sanierung des primären Hyperparathyreoidismus.

Die letzte wissenschaftliche Sitzung der Tagung war dem Thema neuroendokrine Tumoren (NET) gewidmet. Es wurde das österreichische NET-Register vorgestellt, das eine österreichweite Dokumentation dieser Tumoren ermöglicht und allen österreichischen Institutionen zugänglich ist. Weitere Schwerpunkte waren die nuklearmedizinische Bildgebung gastrointestinaler Tumoren, die Peptidrezeptor-medierte Radionuklid-Therapie und die systemischen Therapien neuroendokriner Tumoren (Chemotherapie, Somatostatin-Analoga und „targeted therapy“).

In den Parallelsitzungen „Hormontests“ wurden folgende Themen abgehandelt: Schilddrüse, Fastentest – Hypoglykämieabklärung, H2-Atemtests, Hyperaldosteronismus, Diabetes insipidus, Hypophyseninsuffizienz, LH-RH-Test, Akromegalie und Cushing-Diagnostik.

Die gemeinsame Jahrestagung der ÖGES und OSDG 2015 war somit ein Forum, das interdisziplinär klinisch-praktische und wissenschaftliche Aspekte der Endokrinologie in einem ausgewogenen Maß zur Diskussion stellte. Auch die engagierten jungen Kollegen konnten ihre wissenschaftlichen Beiträge zur endokrinologischen Forschung präsentieren.

Abschließend sei allen, die sich aktiv an der Tagung beteiligten, und den unterstützenden Sponsoren sehr herzlich gedankt!

Korrespondenzadresse:

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



Aktuelles:

Austrian Neuroendocrine Tumour Society – Eine neue Gesellschaft stellt sich vor



Abbildung 1: Teilnehmer der 1. ANETS-Generalversammlung am 20. März 2015 anlässlich der ÖGES-Jahrestagung in Innsbruck. Foto zur Verfügung gestellt von Prof. S. Kaser (MUI).

1. Reihe (von links nach rechts): J. Haybäck (MUG), P. Kump (MUG), R. Lipp (MUG), M. Raderer (MUG), B. Obermayer-Pietsch, Th. Kühr (Wels-Grieskirchen); 2. Reihe (von links nach rechts): B. Tribl (MUW), S. Kaser (MUI), A. Becherer (Feldkirch), P. Lind (Klagenfurt), Ch. Scheuba (MUW), B. Niederle (MUW); 3. Reihe: W. Spindelböck (MUG)

Neuroendokrine Tumoren zählen zu den seltenen Tumor-erkrankungen. Gerade die Expertise der Endokrinologie kann in der frühzeitigen Erkennung dieser im Durchschnitt erst 5–7 Jahre nach Erstvorstellung diagnostizierten Erkrankung wertvoll sein!

Die Austrian Neuroendocrine Tumour Society (ANETS) mit Sitz in Graz wurde am 25. September 2014 von Vertretern der Medizinischen Universitäten Graz, Innsbruck und Wien mit dem Ziel gegründet, allen interessierten Kollegen aus verschiedenen klinischen Teildisziplinen eine Plattform zu bieten, um sich auf dem Gebiet der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) austauschen zu können.

Um aussagekräftige Studienergebnisse zu erhalten, sind große Patientenzahlen notwendig. Daher gilt es, die Forschung national wie auch international stärker zu vernetzen. Ein weiteres Anliegen ist es, die nationale Grundlagenforschung mehr in die klinische Forschung einzubinden, um die Ergebnisse frühzeitig in klinischen Studien verwerten zu können. Die enge Zusammenarbeit zwischen Ärzten und präklinisch sowie klinisch tätigen Wissenschaftlern soll den Aufbau einer transnationalen, international kompetitiven Forschung in Österreich ermöglichen.

Forschungsstipendien sollen junge Wissenschaftler motivieren, auf dem Gebiet der neuroendokrinen Tumoren zu forschen, und längerfristig eine wissenschaftliche Perspektive und Karrierechance bieten. Reisestipendien, welche eine Möglichkeit schaffen, Ergebnisse auf internationalen Kon-

gressen zu präsentieren, sollen diesen Start erleichtern. Ein besonderes Anliegen von ANETS ist es auch, den nationalen Biobanken beim Aufbau entsprechender Gewebe-, Blut-, Harn- und Mikrobiombanken von NET-Patienten zu unterstützen.

Das Österreichische Register für neuroendokrine Tumoren wurde gemeinsam von Frau OA Dr. Patrizia Kump und Herrn Dr. Walter Spindelböck von der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie sowie von Univ.-Prof. Rainer Lipp, stellvertretender Leiter der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin an der Medizinischen Universität Graz, entwickelt und untersteht seit der Gründung der ANETS im Jahr 2014 dieser Gesellschaft. Jedes Zentrum kann nach Einholung eines Ethikvotums für Patienteneingabe, Probenentnahme und Weitergabe von Daten seine eigenen Patienten eingeben und individuell führen.

Einen persönlichen Einstieg zum Register erhalten Sie nach Bekanntgabe Ihrer E-Mail-Adresse an walter.spindelboeck@medunigraz.at.

Ziel des Registers:

- Möglichst alle in Österreich nachgewiesenen neuroendokrinen Tumoren prospektiv zu erfassen
- Österreichweite einheitliche Patientendokumentation
- Möglichkeit, konsistente Krankheitsverläufe zusammenzustellen
- Einfache Berechnung von Überlebenszeiten unter den einzelnen Therapieanwendungen
- Auswertung von klinischen Daten für eine Verbesserung der diagnostischen Abläufe und Behandlungsstrategien
- Epidemiologische Auswertungen nach Einverständnis der teilnehmenden Zentren
- Intensivierung der Probensammlung (Gewebe, Blut, Harn, Stuhl)

Über eine Mitgliedschaft sowie geplante österreichweite Veranstaltungen erfahren Sie mehr unter www.anets.at.

Im Namen des Vorstandes würden wir uns sehr freuen, Sie bald als Mitglied und/oder bei einer der Veranstaltungen begrüßen zu dürfen.

Ihre

A.o. Univ.-Prof. Dr.
Rainer W. Lipp
Präsident

OA Dr. Patrizia Kump
Sekretär



Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Insulin Degludec Early Clinical Experience: Does the Promise from the Clinical Trials Translate into Clinical Practice – A Case-Based Evaluation

Evans M, et al. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

Einleitung

Insulin degludec (IDeg) ist ein neues Basalinsulin mit einem neuen Protraktionsmechanismus [1], welches über ein flacheres blutzuckersenkendes Profil verfügt [2] und bei der Blutzuckersenkung von Injektion zu Injektion zu einer sehr langen Wirkungsdauer (> 42 h) [3] und einer geringeren Variabilität führt als Insulin glargine (IGlar) [4]. Am Beispiel IDeg wird gezeigt, welche klinischen und ökonomischen Ergebnisse sich bei der Verschreibung von IDeg bei Patienten, welche mit herkömmlichen Basalinsulin-Analoga nicht adäquat behandelt werden können (z. B. weil sie rekurrende nächtliche Hypoglykämien und/oder starke Blutzuckerschwankungen haben), einstellen.

Methode

In der vorliegenden retrospektiven Fallserienanalyse [5] wurden Daten von 51 konsekutiven Diabetespatienten (35 Typ 1 und 16 Typ 2; 24 ♂ und 27 ♀), welche von IGlar oder Insulin detemir zu IDeg wechselten (39 von 51 = 76,5 % wegen Problemen mit Hypoglykämie), über einen Zeitraum von 37 Wochen ausgewertet. Die Patienten machten Angaben zur Hypoglykämiehäufigkeit und füllten einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit aus. Bei den Typ-1-Patienten wurde das IMS Core Diabetes Model (CDM) zur Evaluierung der Kosteneffektivität der Behandlung angewendet.

Ergebnisse

Bei diesen u. a. aufgrund der Hypoglykämieproblematik nach langer Diabetesdauer durchwegs schlecht eingestellten Patienten erreichte IDeg eine HbA_{1c}-Reduktion von $0,5 \pm 0,3$ Prozentpunkten bei den Typ-1-Patienten und von $0,7 \pm 0,3$ Prozentpunkten bei den Typ-2-Patienten, da aufgrund der geringeren Tag-zu-Tag-Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung strenger titriert werden konnte, was auch die höheren Insulindosen im Vergleich zur Vortherapie erklärt (anders als in den Zulassungsstudien, in denen die Patienten ca. 10 % weniger IDeg benötigten als IGlar). Hypoglykämische Ereignisse waren gegenüber der Vortherapie um 90 % reduziert (Abb. 1). Die kombinierten Scores für Konfidenz und Behandlungszufriedenheit lagen bei > 3,7 (1 = viel schlechter, 3 = keine Veränderung, 5 = viel besser). Bei den Typ-1-Patienten war die Behandlung in der CDM-Lifetime-Analyse höchst kosteneffektiv.

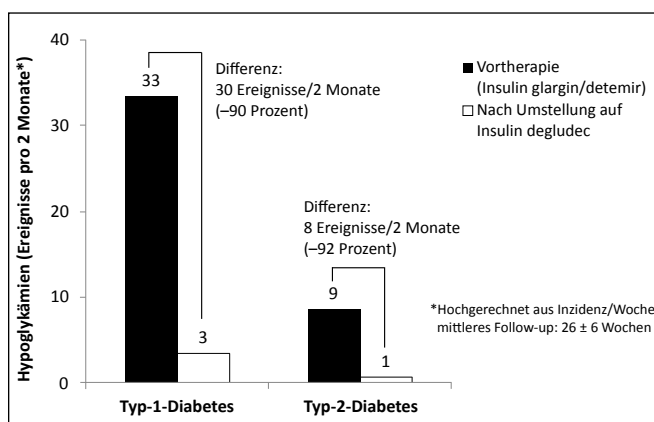


Abbildung 1: Nach Umstellung von herkömmlichen Basalinsulin-Analoga auf Tresiba® sank die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse um ca. 90 %. Erstellt nach Daten aus [5].

Konklusion

Die vorliegenden Daten illustrieren die komplementäre Natur von klinischen Studien und praktischen Daten bei der Evaluierung des Wertes von therapeutischen Innovationen in der Diabetesbehandlung. Es zeigten sich Reduktionen in der Anzahl der Hypoglykämieereignisse, beachtliche HbA_{1c}-Reduktionen und eine verbesserte Behandlungszufriedenheit. Hinsichtlich des Hypoglykämierisikos war für die Umstellung auf IDeg ein ganz klarer Nutzen darstellbar (90 % weniger Hypoglykämien) – ein entscheidender Fortschritt, weil diesen Patienten (abgesehen von der Pumpentherapie, die nicht bei allen Patienten infrage kommt) mit bisherigen Mitteln oft kaum zu helfen war. Zusätzlich weist die gesundheitsökonomische Evaluierung der Typ-1-Gruppe darauf hin, dass die Entscheidung zur Verschreibung von IDeg auch einen ökonomischen Vorteil bringen kann.

Literatur:

1. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104–14.
2. Korsatko S, Deller S, Koehler G, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 515–21.
3. Heise T, Nosek L, Coester H-V, et al. Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec. *Diabetes* 2012; 61 (Suppl 1): A259.
4. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–64.
5. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice – a case-based evaluation. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

■ Effect of Insulin Analogues on Risk of Severe Hypoglycaemia in Patients with Type 1 Diabetes Prone to Recurrent Severe Hypoglycaemia (HypoAna Trial): A Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoint Crossover Trial

Pedersen-Bjergaard U, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553–61.

Einleitung

Eine Imbalance zwischen Insulinwirkung und Glukoseverfügbarkeit führt bei Patienten mit Typ-1-Diabetes häufig zu Hypoglykämien. Hypoglykämien sind in mehrfacher Hinsicht (z. B. behindern sie konsequente Titration und Therapieadhärenz oder fördern Gewichtszunahme) ein massives Problem in der Diabetestherapie. Vor allem schwere Hypoglykämie ist sowohl für Typ-1-Diabetespatienten als auch für deren Verwandte [1] ein wichtiges Anliegen und ein Haupthindernis bei der Erreichung empfohlener Level glykämischer Kontrolle [2].

Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien in der Typ-1-Diabetespoblution konnte in den letzten Jahrzehnten trotz aller Versuche zur Verbesserung der Insulinersatztherapie nur leicht reduziert werden. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien liegt immer noch bei > 1 Episode pro Patientenjahr und bis zu 1 von 5 Patienten hat rekurrende schwere Hypoglykämien, d. h. > 1 Episode pro Jahr [3].

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulinanaloga ist durch klinische Studien gut belegt. Weniger klar sind die Effekte dieser Insuline auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien, weil Patienten mit hohem Risiko, schwere Hypoglykämien zu erleiden, von kontrollierten klinischen Studien typischerweise ausgeschlossen werden. Die vorliegende HypoAna-Studie untersuchte, ob kurz- bzw. langwirksame Insulinanaloga – speziell Insulin detemir und aspart – die Rate an schweren Hypoglykämien im Vergleich zu humanem Insulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, welche einem besonders hohen Risiko solcher Episoden unterliegen, reduzieren können.

Methode

In diese Crossover-Studie wurden Patienten (> 18 Jahre) mit Typ-1-Diabetes (diagnostiziert vor > 5 Jahren) inkludiert, welche 2 oder mehr Episoden von schwerer Hypoglykämie im vorangegangenen Jahr hatten. Die Patienten wurden einer Basal-Bolus-Therapie entweder mit Insulinanaloga (Insulin detemir oder aspart) oder Humaninsulin randomisiert zugeteilt. Eine 1+1-Jahr-Behandlung mit jeweils einer 3-monatigen Run-

in-Periode und einer 9-monatigen Erhaltungsperiode wurde durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der validierten Episoden schwerer Hypoglykämie (definiert durch die Notwendigkeit fremder Hilfe [4]) während der Erhaltungsperiode.

Ergebnisse

159 Patienten wurden randomisiert zugeordnet, von denen 141 in der Intention-to-treat-Population verblieben. 136 schwere hypoglykämische Episoden wurden während der Behandlung mit Humaninsulin angegeben und 105 Episoden in der Behandlung mit Insulinanaloga. Dies entspricht einer absoluten Reduktion der Hypoglykämierate von 0,51 Episoden (95%-CI: 0,19–0,84) pro Patientenjahr mit Insulinanaloga. Dieses Ergebnis ist gleichbedeutend mit einer relativen Risikoreduktion von 29 % (95%-CI: 11–48; $p = 0,010$), wobei nächtliche Hypoglykämien am deutlichsten reduziert wurden.

Interpretation

Als zentraler Nutzen moderner Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin gilt das geringere Hypoglykämierisiko. In den Zulassungsstudien konnte dieser Vorteil aber nie so deutlich gezeigt werden, wie man erwarten würde. Allerdings waren Patienten mit hohem Hypoglykämierisiko von diesen Studien größtenteils ausgeschlossen.

In der vorliegenden HypoAna-Studie führte die Behandlung mit Insulin detemir und aspart bei Typ-1-Diabetes-Patienten mit rekurrenden schweren Hypoglykämien im Vergleich zu Humaninsulin zu einer klinisch signifikant reduzierten Rate an schweren Hypoglykämien. Pro Patient und Jahr wurden 0,51 schwere hypoglykämische Ereignisse verhindert. Die „number needed to treat“, um ein solches Ereignis im Verlauf von einem Jahr zu verhindern, liegt somit bei nur 2 Patienten.

Patienten mit der größten Chance auf einen Benefit durch eine verbesserte Insulintherapie sollte daher die Behandlung mit Insulinanaloga angeboten werden.

Literatur:

1. Jørgensen HV, Pedersen-Bjergaard U, Rasmussen AK, et al. The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1106–9.
2. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–76.

3. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3411–9.

4. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baming

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

■ **Expertenkommentar von Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager, Abteilungsvorstand, 3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien**

Langwirksame Insulinanaloga sind aus der modernen Insulintherapie nicht mehr wegzudenken. Schon die Basalanaloga der ersten Generation, Insulin glargin und Insulin detemir, zeichnen sich gegenüber humanen Verzögerungsinsulinen durch flachere Wirkprofile und geringere Variabilität in der Resorption aus dem subkutanen Fettgewebe aus [1]. Das neuere Insulin degludec schneidet in diesen Punkten noch besser ab [2]. Daraus ergibt sich als besonderer Vorteil eine Reduktion von nächtlichen Blutzuckerabfällen, die von den Betroffenen oft gar nicht wahrgenommen werden.

Interessanterweise führt die pharmakologische Überlegenheit eines Insulins nicht immer gleich zu besserer Blutzuckereinstellung oder weniger Hypoglykämien. Oft sind Zeit und klinische Erfahrung erforderlich, um das therapeutische Potenzial eines neuen Insulins wirklich auszuschöpfen. Außerdem sind nicht alle Patienten gleichermaßen anfällig für Hypoglykämien, sodass ein potenzieller Nutzen bei bestimmten Risikogruppen im Gesamtkollektiv einer klinischen Studie möglicherweise nicht signifikant wird. Umso wichtiger sind Publikationen wie jene von Pedersen-Bjergaard et al. [3], die zeigt, dass zum Beispiel Patienten mit Typ-1-Diabetes und rekurrenten schweren Hypoglykämien

von modernen Basalinsulin-Analoga massiv profitieren können.

Im BEGIN-Studienprogramm mit Insulin degludec waren nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin um 17–36 % reduziert und die Gesamtrate an Hypoglykämien großteils nicht signifikant unterschiedlich [4]. Betrachtet man aber nur jene Patienten, die gerade wegen Hypoglykämien von Glargin oder Detemir auf Insulin degludec umgestellt wurden, so wirkt sich die pharmakologische Charakteristik von Insulin degludec klinisch sehr viel stärker aus. Dabei profitieren Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien oder starker glykämischer Tag-zu-Tag-Variabilität unter Therapie mit anderen Basalinsulin-Analoga von Insulin degludec besonders: In der fallbasierten Analyse von Evans et al. [5] ging bei diesen Patienten die Hypoglykämierate um 90 % zurück, bei gleichzeitiger HbA_{1c}-Verbesserung um 0,5–0,7 %.

Literatur:

1. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–20.
2. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–64.
3. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553–61.
4. Vora J, Christensen T, Rana A, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther* 2014; 5: 435–46.
5. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice – a case-based evaluation. *J Med Econ* 2015; 18: 96–105.

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: 4× im Jahr

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

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

sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

Aktuelles: Insulin glargin U300 – ein Basalinsulin der nächsten Generation

A. Luger

■ Einleitung

Das neue Basalinsulin Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) wurde Ende April von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zur Behandlung von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zugelassen. Die neue Formulierung von Insulin glargin zeichnet sich unter anderem durch ein geringeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Lantus® (Insulin glargin U100, 100E/ml) aus [1]. Eine Kurzübersicht zu Insulin glargin U300 finden Sie in Tabelle 1.

Das Ziel im Diabetes-Management ist eine gute Einstellung des HbA_{1c}-Wertes unter Berücksichtigung der individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse der Patienten bei gleichzeitig bestmöglicher Sicherheit.

Diabetes zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Laut Österreichischem Diabetesbericht 2013 liegt die geschätzte Prävalenz bei 8–9 % mit ca. 430.000 (diagnostizierten) Fällen. Trotz des breiten Einsatzes neuer Antidiabetika schafft es nur die Hälfte aller Diabetespatienten, ihr individuelles HbA_{1c}-Ziel zu erreichen [2].

Die größte Hürde für eine rechtzeitige Insulinsubstitution, welche für die angestrebte normnahe Blutzuckereinstellung oft erforderlich ist, stellt die Angst vor Unterzuckerung dar.

Hypoglykämien können zahlreiche negative Auswirkungen auf das Diabetes-Management haben:

- Verschlechterung der Lebensqualität, der physischen und mentalen Funktionen sowie der sozialen Fähigkeiten [3]
- Reduktion der Leistungsfähigkeit [4]
- Gesteigerte Angst vor weiteren Hypoglykämien [4]
- Ablehnung einer adäquaten Therapie bzw. einer rechtzeitigen Insulinisierung [4]
- Mangelhafte Adhärenz
- Nicht ausreichende Insulindosierung
- Auslassen von Injektionen
- Bewusste Tolerierung höherer Zuckerwerte
- Therapieunterbrechung [5]
- Dadurch Begünstigung von Langzeitkomplikationen und Diabetesfolgen [6]
- Kardiovaskuläre und Gesamtmortalität [7–12]
- Kognitive Dysfunktion und Demenz [13]
- Frakturen [14]
- Maßgebliche Erhöhung der Gesundheitskosten [15]

Ein Anspruch an eine Insulintherapie ist daher die Reduktion des Hypoglykämierisikos.

■ Neue Formulierung von Insulin glargin

Ein optimales Basalinsulin soll durch eine niedrige Hypoglykämierate, die Abdeckung des täglichen Bedarfs mit einer In-

Tabelle 1: Kurzübersicht zu Insulin glargin U300.

Handelsname	Toujeo®
Wirkstoff	Insulin glargin
Beschreibung	Gentechnologisch hergestelltes langwirksames Insulinanalogon in der Konzentration von 300 Einheiten/ml (U300)
ATC-Klassifikation	A10AE: Insuline und Insulinanaloge, Injektionspräparate, langwirkende Injektionspräparate
Indikation	Zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus
Dosierung	– Individuelle Dosierung: Subkutane Injektion 1x täglich zu einer beliebigen Zeit, vorzugsweise jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit – Flexibilität beim Injektionszeitpunkt, da eine Abweichung von ± 3 Stunden von der bevorzugten Uhrzeit möglich ist
Pharmakologie	– Reduktion des Injektionsvolumens um zwei Drittel und der Oberfläche des subkutanen Depots um die Hälfte – Metabolisierung: Insulin glargin wird in die 2 aktiven Metaboliten M1 und M2 verstoffwechselt. – Insulinrezeptorbindung: M1 und M2 besitzen eine ähnliche Affinität zum humanen Insulinrezeptor wie Humaninsulin und eine niedrigere Affinität zum IGF-1-Rezeptor. – Konstanteres PK/PD-Profil und langsamere Insulinfreisetzung als Insulin glargin U100 – Wirkprofil hält > 24 Stunden hinaus an
Effektivität	– BZ-Einstellung: Mit Insulin U100 vergleichbare Verbesserung – Hypoglykämien: ○ Typ-2-Diabetes: Inzidenz bestätigter Hypoglykämien zu jeder Tages- und Nachtzeit niedriger als unter Insulin glargin U100 ○ Ausgeprägte Reduktion während der Haupttitrationsphase ○ Typ-1-Diabetes: Geringere Rate an nächtlichen bestätigten und/oder schweren Hypoglykämien während der Haupttitrationsphase – Körpergewicht: Vergleichbare oder geringere Gewichtszunahme gegenüber Insulin glargin U100
Verträglichkeit	Gut, mit ähnlicher Rate an Nebenwirkungen wie Insulin glargin U100
Langzeitsicherheit	Nachgewiesen: Kardiovaskuläre Sicherheit und Karzinomhäufigkeit aus der Langzeitstudie ORIGIN übertragbar
Verabreichung	SoloStar® – Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, dies entspricht 450 Einheiten Insulin glargin U300 [26].

BZ: Blutzucker; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik

jektion, über 24 Stunden gleichmäßig hohe und gut reproduzierbare Insulinkonzentrationen im Plasma sowie durch eine einfache Handhabung und Flexibilität in der Anwendung die Akzeptanz für die Insulintherapie steigern und zu einem besseren Diabetes-Management beitragen.

Insulin glargin ist ein Humaninsulin-Analogon, das mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *E. coli* hergestellt wird [16] und als Lantus® in einer Konzentration von 100 Einheiten pro Milliliter seit 2000 weltweit auf dem Markt ist. Sein struktureller Name „A21(Gly)-B31,32(Arg)2-Humaninsulin“ bezeichnet die Modifikationen: Am C-terminalen Ende der B-Kette wurden 2 Aminosäuren (Arginin) angefügt und in Position 21 der A-Kette das säureempfindliche Asparagin durch Glycin ersetzt. Aufgrund dieser Modifikationen liegt Insulin glargin bei einem sauren pH-Wert von 4 in klarer Lösung vor, bildet aber nach subkutaner Injektion im physiologischen pH-Bereich des Unterhautgewebes schwer lösliche Präzipitate, in denen die Insulin-glargin-Moleküle als Hexamere vorliegen. An der Oberfläche dieses Depots werden konstant geringe Mengen an Di- und Monomeren freigesetzt, was eine gleichmäßige Insulinsubstitution über 24 Stunden ohne Wirkmaxima ermöglicht. Klinisch wurde dies am besten in konstant guter Kontrolle des Nüchternblutzuckers (94 mg/dL) im Langzeitverlauf von über 6 Jahren (ORIGIN-Studie [9]) mit Lantus® demonstriert. Der Unterschied zwischen Lantus® und dem weiterentwickelten Toujeo® ist nicht der Wirkstoff, sondern dessen Konzentration: Mit Toujeo® wurde nun eine Formulierung verfügbar, die pro Milliliter 300 statt 100 Einheiten Insulin glargin enthält. Das bedeutet, dass das zu injizierende Volumen bei derselben Insulindosis um zwei Drittel reduziert ist. Das dadurch kompaktere Depot mit einer reduzierten Oberfläche hat eine entscheidende Veränderung der Pharmakokinetik zur Folge [1, 17, 18].

Insulin glargin U300 gewährleistet im Vergleich zu Insulin glargin U100 eine langsamere, länger anhaltende und gleichmäßig über den Tag verteilte Insulinfreisetzung sowie ein stabileres Wirkprofil über mehr als 24 Stunden [1, 19] (Abb. 1). Die langsamere und länger anhaltende Insulinresorption bewirkt im Serum von gesunden Probanden und Diabetikern im Vergleich zu Insulin glargin U100 ein flacheres Zeit-Konzen-

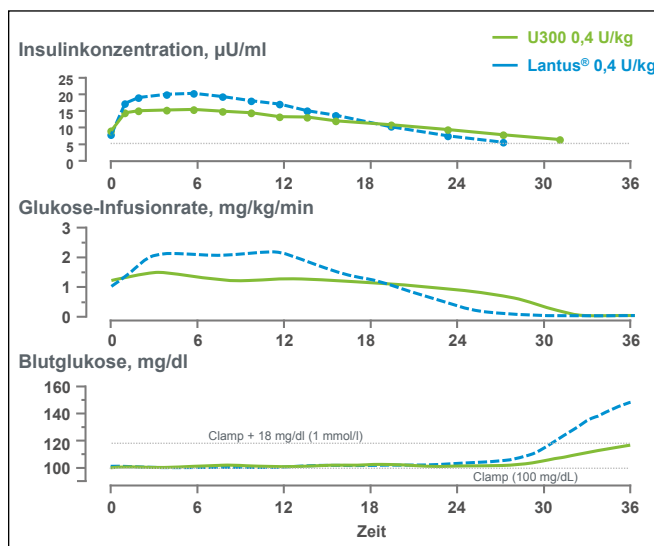


Abbildung 1: Wirkprofil im „steady state“ bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in einer 36-stündigen euglykämischen Clamp-Studie. Nachdruck aus [19] mit Genehmigung der American Diabetes Association © 2015.

trationsprofil. Die Halbwertszeit von Toujeo® nach subkutaner Injektion beträgt unabhängig von der Dosierung 18–19 Stunden. Darüber hinaus ist die intraindividuelle Variabilität im „steady state“ gering; der Variationskoeffizient für die Insulinoxposition über 24 Stunden beträgt lediglich 17,4 % [20]. Weitere Untersuchungen zeigen, dass dieser Effekt unabhängig vom Injektionszeitpunkt (morgens oder abends) ist [21]. Bei Anwendung klinisch relevanter Dosen hält die Wirkung von U300 länger als 24 Stunden (bis zu 36 Stunden) an.

■ Weniger Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Toujeo® (Insulin glargin 300 Einheiten/ml) und Insulin glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der glykämischen Kontrolle bei 1× täglicher Gabe wurde in 6 offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudien über bis zu 26 Wochen verglichen (Studienprogramm der Phase III – EDITION; Abb. 2). An den Studien nahmen 792 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2737 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teil. Die Ergebnisse

aus allen klinischen Studien mit Toujeo® zeigten vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie eine Nichtunterlegenheit gegenüber Insulin glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung. Die glykämische Kontrolle bei 1× täglicher Gabe von Toujeo® am Morgen oder am Abend war vergleichbar. Am Ende dieser Treat-to-Target-Studien wurde, je nach Patientenpopulation und Begleittherapie, in der Toujeo®-Gruppe eine um 10–18 % höhere Dosis beobachtet, allerdings traten zugleich generell weniger Hypoglykämien auf: Die Inzidenz bestätigter Hypoglykämien (zu jeder Tages- und Nachtzeit) war im Toujeo®-niedriger als im Lantus®-Behandlungskollektiv. Die Überlegenheit von Toujeo® gegenüber Insulin

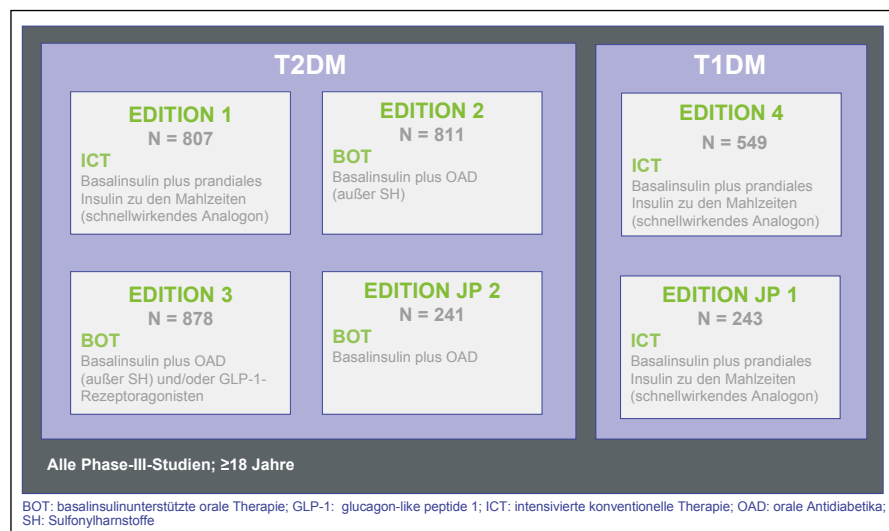


Abbildung 2: Das EDITION-Programm. Untersuchung von Insulin glargin U300 vs. U100. © Sanofi-aventis

glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der Senkung des Risikos bestätigter nächtlicher Hypoglykämien zeigte sich ab Woche 9 bis zum Ende der Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Basalinsulin in Kombination mit einem nichtinsulinhaltigen antihyperglykämischen Arzneimittel (18 % Risikoreduktion) [22] oder einem prandialen Insulin (21 % Risikoreduktion) [23] behandelt wurden. Die Raten an Gesamthypoglykämien und an nächtlichen Hypoglykämien haben sich bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes unter U300-Therapie zwar nicht von jenen mit U100 unterschieden, es kam aber in den ersten 8 Wochen (Titrationsphase) bei den mit U300 behandelten Patienten zu weniger hypoglykämischen Ereignissen. Unter Insulin glargin U300 wurde weiters eine geringere Gewichtszunahme als im Kontrollarm dokumentiert; nach 6 Monaten belief sich die mittlere Gewichtsdiﬀerenz auf 0,56 kg. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen zur Gewichtsentwicklung, die in den Studien zu Insulin glargin U300 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes generiert wurden, überein [24].

Die Metaanalyse der EDITION-Studien 1, 2 und 3 [25] bei einer heterogenen Population an > 2400 Patienten mit Typ-2-Diabetes dokumentiert die konstante Abnahme in der Häufigkeit bestätigter (≤ 70 mg/dl) und/oder schwerer nächtlicher (00:00 bis 05:59 Uhr) Hypoglykämien bei U300-behandelten Patienten gegenüber den Kontrollarmen. Dieser Effekt wurde im gesamten Tagesverlauf ebenso beobachtet wie nachts. Für die Hypoglykämieinzidenz zu jeder Tageszeit betrug der Unterschied zwischen den beiden Therapien 14 %, hinsichtlich nächtlicher Ereignisse machte die Risikosenkung sogar 31 % aus (siehe dazu Abb. 2 [Fig. 2] unter <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12485/pdf>). Die Hypoglykämieraten wurden vor allem in den ersten 8 Wochen während der Haupttitrationsphase reduziert, was im Hinblick auf die Patientenadhärenz von besonderer klinischer Bedeutung ist.

Das 1× täglich verabreichte Insulin glargin U300 bietet den Patienten außerdem ein flexibles Zeitfenster für die Applikation von ± 3 Stunden. Die Anwendung mit einem flexiblen Dosierzeitpunkt hatte keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle und die Inzidenz von Hypoglykämien [1].

Literatur:

1. Fachinformation Toujeo®, Stand April 2015.
2. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care* 2013; 36: 2271–9.
3. Brod M, Wolden M, Christensen T, et al. A nine country study of the burden of non-se-

vere nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 546–57.

4. Åhrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 155–63.

5. Bron M, Marynchenko M, Yang H, et al. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and

costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med* 2012; 124: 124–32.

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

7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–8.

8. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 3137–44.

9. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36: 894–900.

10. Glynn N, Owens L, Bennett K, et al. Glucose as a risk predictor in acute medical emergency admissions. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 119–26.

11. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164–70.

12. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389–94.

13. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.

14. Green AJ, Fox KM, Grandy S, SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 313–8.

15. Ward A, Alvarez P, Vo L, et al. Direct medical costs of complications of diabetes in the United States: estimates for event-year and annual state costs (USD 2012). *J Med Econ* 2014; 17: 176–83.

16. Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, et al. New insulin glargine U300 formulation evens and prolongs steady state PK and PD profiles during euglycemic clamp in patients with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes* 2013; 62 (Suppl 2): A29, abstract 113-OR.

17. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 254–60.

18. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 104–19.

19. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.

20. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 261–7.

21. Bergenstal RM, Bailey T, Rodbard D, et al. Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with T1DM measured with continuous glucose monitoring (CGM). Abstract at 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2014; Abstract 949.

22. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemann M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–43.

23. Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755–62.

24. Home PD, Bergenstal RM, Riddle MC, et al. Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300U/mL in people with T1DM (EDITION 4). *Diabetes* 2014; 63 (Suppl 1A): LB19, abstract 80-LB.

25. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of EDITION 1, 2 and 3: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300U/mL versus glargine 100U/mL in people with T2DM. *Diabetes Obes Metab* 2015 [Epub ahead of print].

26. Toujeo® SoloStar® Gebrauchsinformation, Stand April 2015.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04

Stand der Information: April 2015
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.

Das innovative Management von Wachstumshormonstörungen mit easypod® und easypod connect



Der elektronische Autoinjektor easypod™ ist die erste elektronische Applikationshilfe zur Selbstinjektion dieser Art in der Wachstumshormontherapie. Neben automatischer Aufzeichnung der Injektionen sowie 34 verfügbaren Sprachen bietet der easypod™ viele weitere benutzerfreundliche Funktionen, die es den Patienten ermöglichen, die Injektionen so angenehm wie möglich zu gestalten, wie z. B.:

- die Schritt-für-Schritt-Anleitung,
- akustische und visuelle Signale – unterstützend für sehbeeinträchtigte Patienten,
- individuelle Komforteinstellungen (z. B. Nadeltiefe, Injektionsgeschwindigkeit),
- Hautsensoren,
- 3 unterschiedliche Nadeltypen für den individuellen Bedarf (0,33 × 12 mm, 0,30 × 8 mm, 0,25 × 8 mm) und
- die versteckte Nadel.

easypod™ connect ist eine Software, die entwickelt wurde, um Informationen zur Therapietreue bei der Verwendung des easypod™, der exklusiv für die Anwendung von Saizen® (rekombinantes Somatropin zur Injektion) verwendet wird, mittels Transmitter und drahtloser Verbindung auf eine gesicherte Online-Datenbank zu übertragen und Analysen der Adhärenzdaten zu ermöglichen – egal, ob von zuhause oder während des Arztbesuches und ganz ohne PIN-Code.

easypod® connect stellt den Fachkräften im Gesundheitswesen wichtige Informationen, die bei Entscheidungen für ihre Patienten im Hinblick auf ein verbessertes Behandlungsergebnis zu berücksichtigen sind, zur Verfügung:

- Geplante und bedarfsgesteuerte SMS- oder E-Mail-Erinnerungen an Patienten (z. B. bei Unter- oder Überschreitung von Adhärenz-Grenzwerten und Daten-Upload)
- SMS- und E-Mail-Erinnerungen an sich selbst
- Geräteeinstellungen und Dosierungsverläufe
- Adhärenzberichte in unterschiedlichen grafischen Darstellungen
- Besuchstermine/Bemerkungen zu Patientenaufzeichnungen
- Auxologie-Berichte



Mangelnde Therapietreue kann sich negativ auf die Behandlungsergebnisse auswirken [1–5], insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie etwa dem Mangel an Wachstumshormon.

Ziel ist ein besseres Verständnis der Auswirkungen der Therapietreue auf die Behandlungsergebnisse und eine objektivere Anpassung der Behandlung an den einzelnen Patienten.

Literatur:

1. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. Acta Paediatr Suppl 1999; 88: 72–5.
2. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. Arch Dis Child 2004; 89: 1024–7.
3. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin Ther 2008; 30: 307–16.
4. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO 2003. http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf [gesehen 05/2015].
5. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. PLoS One 2011; 6: e16223.

Weitere Informationen:



Merck Gesellschaft mbH
Michaela Waldherr
A-1147 Wien, Zimbaggasse 5
E-Mail:
michaela.waldherr@merckgroup.com

Bezeichnung des Arzneimittels: Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 1,33 mg enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon) *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Nach der Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält jede Durchstechflasche 1,33 mg Saizen/ml. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung: Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,03 ml Lösung (6 mg (Somatropin*)) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin*) oder 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin*) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 8 mg click.easy enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon). *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Durch Auflösen mit bakteriestatischem Lösungsmittel, das sich in einer Patrone befindet, erhält man eine Konzentration von 5,83 mg / ml. **Sonstige Bestandteile:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Mannitol, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumchlorid. Lösungsmittel: Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke 0,9% (w/v) Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung und Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saccharose, Poloxamer 188, Phenol, Citronensäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Saccharose, Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). Lösungsmittel: Metacresol (als Konservierungsmittel 0,3 % (m/v) - Lösung in Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Saizen wird verwendet bei der Behandlung von: *Kinder* (Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) *Kinder und Jugendliche* (Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.): Minderwuchs bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon. Minderwuchs bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenese (Turner Syndrom). Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF). Minderwuchs (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei der Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrug und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (SDS der Wachstumsgeschwindigkeit < 0 im letzten Jahr). *Erwachsene:* Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen einzelnen dynamischen Test auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen: Beginn im Kindesalter: Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein. Beginn im Erwachsenenalter: Patienten müssen infolge einer Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse an Wachstumshormonmangel leiden, und es muss zumindest ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktin) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Saizen darf nicht bei Kindern angewendet werden, deren Epiphysenfugen bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorstadiums muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die an Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, nach Bauchoperationen, nach mehrfachen unfallbedingten Traumata, nach akutem Atemversagen oder ähnlichen Zuständen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden. Bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung wird die Behandlung mit Somatropin zum Zeitpunkt der Nierentransplantation abgebrochen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01AC01 **Inhaber der Zulassung:** Merck GesmbH, Zimlagasse 5, A-1147 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2013. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 2,08 (4,17; 8,33) mg/ml Somatropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** *Kinder* HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < - 2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). *Erwachsene* HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kraniieller Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<-2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Somatropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von 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, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. **Lösungsmittel-spritze:** Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H, Wien Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01 Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** April 2014.

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 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.

NovoRapid® PumpCart® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone enthält 1,6 ml entsprechend 160 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). **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 01/2015**

NovoMix® 30 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 07/2014**

NovoMix® 50 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 50 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 50 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 07/2014**

NovoMix® 70 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 70 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 70 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 07/2014**

Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin detemir* (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin detemir 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, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Levemir® 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). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC Code: A10AE05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 01/2014**

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung. *Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 01/2015**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 03/2015**

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Changing Diabetes®, NovoRapid®, Levemir®, Victoza®, NovoMix®, Penfill®, PumpCart® und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. Adresse Novo Nordisk Pharma GmbH, Opennring 3, 1010 Wien Tel.: 01/405 15 01-0

Diabetes hat viele Gesichter



1512901HCPOV

Für eine individuelle Diabetes-Therapie ...

NovoRapid®

NovoMix®

Levemir®

TRESIBA®

Victoza®

Novo Nordisk Pharma GmbH

Opernring 3 · 1010 Wien · Tel.: 01/405 15 01 · Fax: 01/408 32 04
kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 · www.novonordisk.at

Fachkurzinformation siehe Seite 71

