

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

1/2016

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Offizielles Organ
folgender Gesellschaften



[www.kup.at/
klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Neue Therapieoptionen bei Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes

R. W. Lipp, P. K. Kump

Therapiemöglichkeiten und Einschränkungen im höheren Alter bei Osteoporose

M. Köller

Multinationale Analyse zwischen USA, England, Wales, Deutschland und Österreich zeigt ein hohes Risiko für diabetische Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

S. Hofer

Rubriken

Der Schilddrüsenfall: Leitliniengerechte Knotenabklärung

W. Buchinger, E. Petnehazy, A. Pap, K. Kaserer, G. Zettinig

Mitteilungen der Austrian Neuroendocrine Tumor Society (ANETS)

Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft / Austrian Thyroid Association

Für Sie gelesen

Fallbeispiel Depression & Diabetes mellitus

C. Francesconi

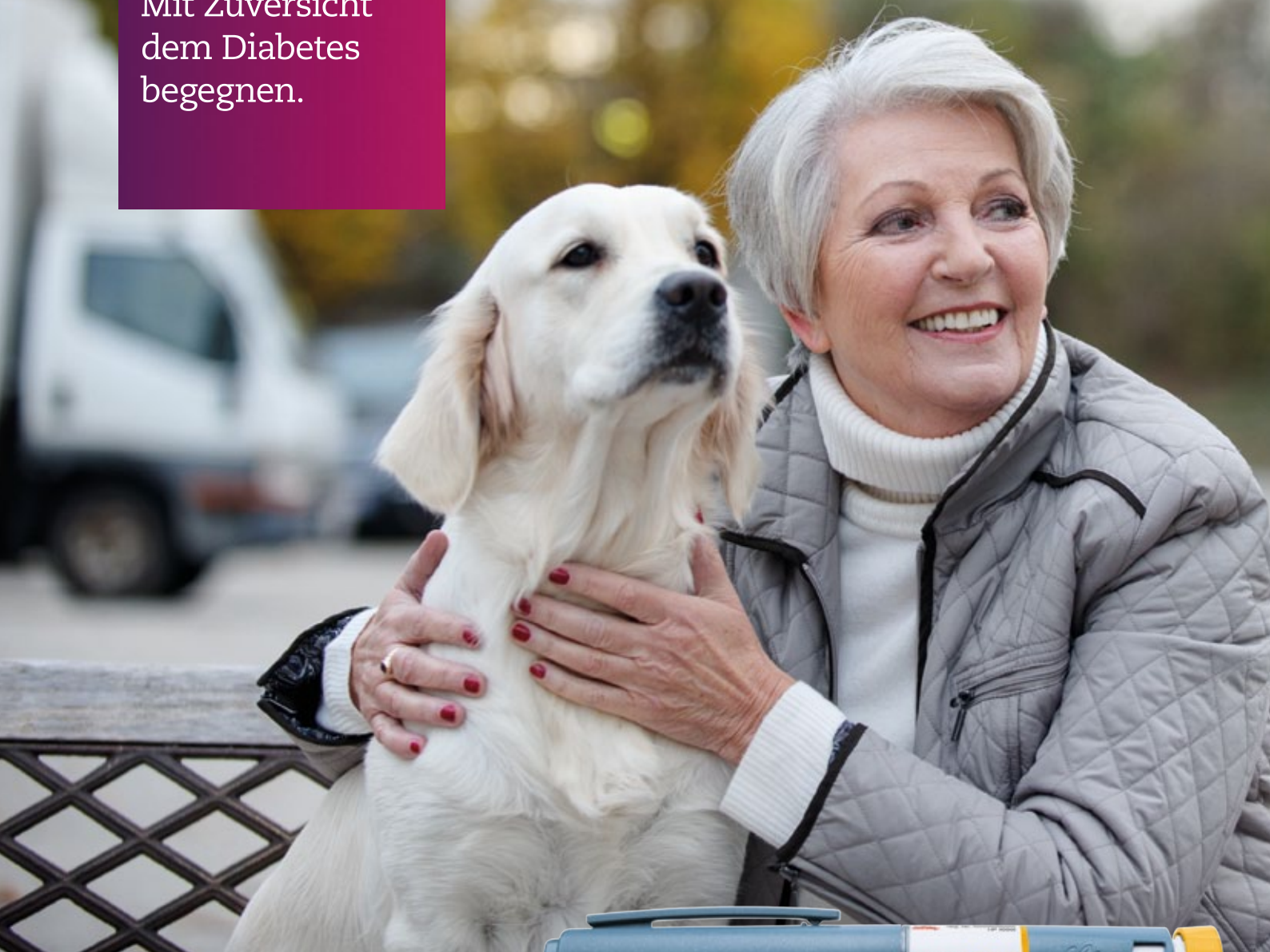
Pharma-News

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Humalog® Mix25™ KwikPen™ – ein ideales Startinsulin!



- Duale Kontrolle des Blutzuckers (NBZ und ppBZ)¹
- Bessere HbA_{1c}-Senkung als analoges Basalinsulin^{2,3}
- Leichte Handhabung für Ihre Patienten⁴

Humalog ^{mix25}™
KwikPen™

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

Inhalt

Editorial	5
V. Stepan	
Neue Therapieoptionen bei Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes	7
R. W. Lipp, P. K. Kump	
Therapiemöglichkeiten und Einschränkungen im höheren Alter bei Osteoporose	11
M. Köller	
Multinationale Analyse zwischen USA, England, Wales, Deutschland und Österreich zeigt ein hohes Risiko für diabetische Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1	14
S. Hofer	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Leitliniengerechte Knotenabklärung	16
W. Buchinger, E. Petnehazy, A. Pap, K. Kaserer, G. Zettinig	
Mitteilungen der Austrian Neuroendocrine Tumor Society (ANETS)	18
Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft / Austrian Thyroid Association	20
Für Sie gelesen	22
Fallbeispiel Depression & Diabetes mellitus	24
C. Francesconi	
Pharma-News	25
Aktuelles	
Insulinsubstitution mit Toujeo® (Insulin glargin U300) bei geriatrischen Patienten mit Typ-2-Diabetes – leitlinienkonform und praxisorientiert	26
P. Fasching	

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz, Elisabethengasse 14
E-mail: vinzenz.stepan@elisabethinen.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

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), Einzelheft 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 Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme,

dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

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

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

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



Dual Action Against Depression

Besonders geeignet für:



Patienten mit Polypharmazie



Typ 2-Diabetiker



Onkologische Patienten

Mit Vorteilen hinsichtlich:



Leber^{1,2}



Schmerz³



Herz⁴



Gewicht^{5,6,7}



Sexualität⁸



Sicherheit^{9,10}

**GRÜNE
BOX**

**Keine
CYP450-
Interaktion**

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ Puozzo C et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988. ² S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33. ³ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. ⁴ A. Periclou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433. ⁵ H. Toplak, H. Abrahamian, "Impact of Depression on Diabetes Mellitus" Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ⁶ H. Abrahamian et al. "Diabetes mellitus and comorbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases" Neuropsychiat. Dis. Treat 2009; 5: 261-266. ⁷ H. Abrahamian et al. "Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group) Neuropsychiat. Dis. Treat 2012: 355-360. ⁸ D. Baldwin, R. Moreno, M. Briley "Resolution of Sexual Dysfunction During Acute Treatment of Major Depression with Milnacipran" Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; vol 23: 527-32. ⁹ Austria Codex Fachinformation. ¹⁰ A. Avedisova et al. "Effect of Milnacipran on Suicidality in Patients with mild to moderate depressive Disorder" Neuropsychiat Dis Treat 2009; 5: 415-20. IXINS1014
Fachkurzinformation siehe Seite 13

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Prof. Dr. Harald Dobnig und Prof. Dr. Anton Luger haben diese Zeitschrift 2008 ins Leben gerufen und waren bis Ende letzten Jahres als Herausgeber aktiv. Mein Dank und meine Gratulation an dieser Stelle gilt beiden für ihren langen und unermüdlichen Einsatz. Dadurch wurden Themen aus Endokrinologie und Stoffwechsel in ihrer vielfältigen Form einem immer größeren Publikum präsentiert. Vielen Dank auch allen, die als Autoren, Reviewer etc. mitgeholfen haben.

Als ich nun im 9. Jahr des Erscheinens gefragt wurde, die Herausgeberschaft zu übernehmen, habe ich dies gerne angenommen, da mir die Endokrinologie ein Herzensanliegen ist. Ich kann und will aber eine gewisse Sorge um die vielfältigen Kernthemen der Endokrinologie, wie z. B. Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Gonaden und Stoffwechselerkrankungen, nicht verbergen: Ich richte hier einen Appell speziell an die Klinischen Abteilungen der medizinischen Universitäten in Österreich, durch entsprechende Schwerpunktsetzung, Ausbildung und Nachwuchsförderung um diese Kerngebiete der Endokrinologie bemüht zu sein und das Fach zukunftsfest zu machen. Für dieses Journal Herausgeber zu sein, stellt für mich einen Ansporn und eine große Verantwortung dar, das Interesse und das Wissen in der Endokrinologie weiter zu fördern.

In dieser Ausgabe wird Ihnen gleich auf der Titelseite aufgefallen sein, dass sich einerseits das äußere Erscheinungsbild etwas geändert hat – ich hoffe, dass dies Ihren Gefallen findet. Weiters war es auch möglich, zusätzlich die neue „Austrian Neuroendocrine Tumor Society“ (ANETS) für die Mitarbeit am Journal zu gewinnen. Mit der ÖGES als Muttergesellschaft des Journals, der APED als Vertretung der pädiatrischen Endokrinologie und Diabetologie, und der ÖSDG, der österreichischen Schilddrüsengesellschaft, stellt unser Journal somit das offizielle Sprachrohr all dieser endokrinologischen Teilgesellschaften dar. Dies spiegelt auch sehr gut die Größe und Vielfältigkeit des Faches Endokrinologie und Diabetologie wider. An dieser Stelle sei all den begleitenden Gesellschaften für ihre Mitarbeit und ihr Engagement gedankt.

Im ersten Artikel berichten uns Frau **OA Dr. Patrizia Kump** und Herr **Prof. Dr. Rainer Lipp**, die beiden Initiatoren der „Austrian Neuroendocrine Tumor Society“, über neue Therapieoptionen bei neuroendokrinen Tumoren. In der Radiant-4-Studie wird der Effekt einer Therapie mit Everolimus auf das

progressionsfreie Überleben bei neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Lunge untersucht, und mit der NETTER-1-Studie liegen erstmals prospektiv randomisierte Tumorprogressions- und Gesamtüberlebensdaten für eine Radioligandentherapie vor.



Prof. Dr. V. Stepan

Im nächsten Artikel beleuchtet Herr **Prof. Dr. Marcus Köller** das wichtige Thema einer altersangepassten individuellen Osteoporosetherapie speziell beim multimorbiden geriatrischen Patienten.

In einem Artikel der Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie widmet sich Frau **Prof. Dr. Sabine Hofer** dem wichtigen Thema der Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes, zeigt hier internationale Vergleichsdaten und geht auf unterschiedliche Möglichkeiten der Prävention ein.

In der Rubrik „Der Schilddrüsenfall“ beschreiben **Dr. Wolfgang Buchinger** und Kollegen anhand eines Falles einer Patientin mit einer Knotenstruma die leitliniengerechte Abklärung von Schilddrüsenknoten.

Die Rubrik „Für Sie gelesen“ zeigt die Zusammenfassung und einen Kommentar zu einer wichtigen Endpunkt-Studie hinsichtlich Einsatzes eines SGLT2-Hemmers mit Erfassung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität. Schließlich wird eine Falldarstellung mit dem Hinweis auf Wechselwirkungen von Diabetes mellitus und Depression und eine Beschreibung des leitliniengerechten Einsatzes von Insulin bei geriatrischen Patienten mit dem Hinweis auf den Nutzen einer Basalinsulin-unterstützten oralen Diabetestherapie präsentiert.

Ich hoffe, dass bei diesen Artikeln etwas für Sie Interessantes und Relevantes dabei ist und Sie Freude am Lesen haben, und verbleibe mit besten Grüßen

Ihr
Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan

Herausgeber/Chefredaktion:

V. Stepan, Graz

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

HALTEN SIE DIE PROGRESSION IM ZAUM

Somatuline Autogel® 120 mg ist zugelassen zur Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren.#



**DAS EINZIGE SSA*
MIT ZULASSUNG ZUR
1ST-LINE-ANTITUMORTHAPIE
FÜR PANKREAS- UND MIDGUT-NET#1**

Zugelassen zur Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

* SSA: Somatostatin-Analagon

1. Caplin ME et al., NEJM 2014; 371(3):224-233

Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Zusammensetzung: 60 mg / 90 mg / 120 mg Lanreotid, als Acetat. Jede Fertigspritze enthält eine übersättigte Lanreotidacetatlösung entsprechend einer Konzentration von 0,246 mg Lanreotidbase/mg Lösung, so dass eine Menge von 60 mg, 90 mg oder 120 mg Lanreotid pro Injektion gewährleistet ist. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke und Eisessig (zur pH-Einstellung) **Wirkstoffgruppe:** Wachstumshemmende Hormone **Anwendungsgebiete:** Langfristige Behandlung der Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie die GH- (Wachstumshormon-) und/oder IGF-1-Spiegel anormal bleiben oder bei Patienten mit Akromegalie, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie zu unterziehen. Behandlung klinischer Symptome bei neuroendokrinen Tumoren. Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Somatostatin, ähnliche Peptide oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der Fachinformation. **NR, apothekenpflichtig** IPSEN Pharma GmbH, D-76275 Ettlingen. Stand der Information: Februar 2015 Z. Nr.: 1-25023 / 1-25025 / 1-25024



Somatuline Autogel®
Lanreotid

Neue Therapieoptionen bei Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes

R. W. Lipp¹, P. K. Kump²

Kurzfassung: Neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas (GEP-NET) werden zu den seltenen Tumoren gezählt. Auch wenn die jährliche Inzidenz dieser Erkrankung gering erscheint, weist diese Tumorentität die zweithöchste Prävalenz des Gastrointestinaltraktes auf. In den letzten beiden Jahrzehnten bewährten sich Somatostatinanaloga zur Behandlung symptomatischer NET-Patienten mit niedrigen Proliferationsindex $Ki67 \leq 10\%$ und zeigten zuletzt auch einen antiproliferativen Effekt unabhängig von der Hormonsynthese. In den letzten Jahren konnte das antiproliferative Potential von Everolimus (Afinitor®) – ein m-Tor-Inhibitor – und Sunitinib (Sutent®) – ein Multikinasen-Inhibitor – in der Behandlung von symptomatischen und asymptomatischen pankreatischen NET-Patienten gezeigt werden.

Im letzten Jahr wurden zwei Phase-III-Studien veröffentlicht bzw. präsentiert. Die RADIANT-4-Studie zeigte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei asymptomatischen Patienten mit NETs des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und bei NET-Patienten mit „cancer of unknown primary“ (CUP), mit radiologisch gesi-

chter Tumorprogression zum Studieneintritt. Die NETTER-1-Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie, die den Effekt der Radioligandentherapie auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit progredientem Dünndarm-NET untersucht. Diese Übersicht fasst nun die Ergebnisse beider Studien zusammen und gibt einen möglichen Ausblick für die tägliche Praxis.

Schlüsselwörter: Everolimus, Somatostatinanaloga, Radioligandentherapie

Abstract: Recent therapy options of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Neuroendocrine tumors (NET) of gastroenteropancreatic (GEP) origin count to one of the orphan tumor diseases. Even though rare in annual incidence numbers the prevalence of this disease is the second most common in the gastrointestinal tract. In the last two decades somatostatin-analogues became the treatment of choice to treat symptomatic patients with GEP-NET with a low proliferation index of $Ki67 \leq 10\%$. Recently the antiproliferative effect of somatostatin-analogues has been

demonstrated regardless of hormone production. In the last years, everolimus – a m-TOR inhibitor (Afinitor®) – and sunitinib (Sutent®) – a multi-kinase inhibitor – have shown their antiproliferative potential to treat symptomatic and asymptomatic patients with pancreatic NET.

In the last year two phase III multicenter trials have been published or have been presented. The RADIANT-4 study have shown an improvement in progression free survival in asymptomatic patients with progressive gastrointestinal NET, lung-NET and NET cancer patients with unknown primary treated with everolimus. In addition, the NETTER-1 trial as the first randomised controlled multi-center trial has investigated the potential of peptide receptor radiotherapy with a radiolabelled somatostatin-analogue in symptomatic and asymptomatic patients with progressive midgut NET. The present paper summarizes their results and draws possible implications for daily routine use. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (1): 7–10.**

Keywords: Everolimus, somatostatin analogue, radio-labelled therapy

■ Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes (GI) und der Lunge werden zu den seltenen Tumoren gezählt. Während ungefähr die Hälfte der NETs im GI-Trakt entstehen, treten ca. 30 % primär in der Lunge auf [1]. In Österreich beträgt die jährliche Inzidenz, an einem NET des Gastrointestinaltraktes oder der Bauchspeicheldrüse (pNET) zu erkranken, 2,36 % für Frauen bzw. 2,51 % für Männer [2]. Aufgrund des häufig lange Zeit asymptomatischen und nur langsam progredienten Verlaufes werden ca. 70 % der Betroffenen erst in einem Stadium fortgeschrittener Metastasierung diagnostiziert.

Für die Behandlung symptomatischer NET-Patienten stehen seit Jahren Somatostatinanaloga wie Octreotid und Lanreotid in verschiedener Wirkformen und Dosierungsstärken zur Verfügung. Zusätzlich zur Symptomkontrolle typischer NET-Syndrome konnte in den letzten Jahren auch eine antiproliferative Wirksamkeit der Somatostatinanaloga gezeigt werden. Die „PROMID-Studie“ untersuchte erstmals diesen Effekt bei progredienten symptomatischen und asymptomatischen Dünndarm-NET („midgut“) bis zu einem $Ki67$ von 2 % [3]. Die mediane Zeit zur Tumorprogression (TTP) betrug in der Verumgruppe mit Sandostatin® LAR 30 mg 15,6 Monate

und 5,9 Monate in der Placebogruppe. In der „CLARINET-Studie“ konnte eine antiproliferative Eigenschaft von Lanreotid Autogel® 120 mg bei asymptomatischen Patienten mit stabilem Verlauf bei Dün-, Dickdarm- und Pankreas-NETs bis zu einem $Ki67$ -Index von 10 % gezeigt werden [4]. Das mediane progressionsfreie Überleben („progression free survival“ – PFS) wurde in der Behandlungsgruppe während des 24-monatigen Beobachtungszeitraum nicht erreicht. In der Kontrollgruppe betrug das mediane PFS 18 Monate.

Medikamentöse Therapieformen wie sog. zielgerichtete Therapien („targeted therapy“) spielen in der Palliation metastasierter NET-Erkrankungen eine zunehmende Rolle. Das RADIANT-Programm untersucht die antiproliferative Wirkung des m-TOR-Inhibitors Everolimus bei NET-Patienten. Die RADIANT-2-Studie [5] untersuchte die antiproliferative Wirksamkeit von Everolimus bei symptomatischen progredienten GEP-NET-Patienten in Kombination mit Somatostatinanaloga im Vergleich zu Octreotidmonotherapie. Die grenzwertige Signifikanz der Unterschiede im PFS beider Gruppen führte dazu, dass diese Studie in ihrer Bedeutung für die Klinik unterschätzt wurde. Tatsächlich zeigen beide Gruppen im Vergleich mit anderen Studien eine deutliche Verbesserung des PFS. Die Resultate müssen jedoch im Wissen um das Studiendesign – nämlich 2 potente antiproliferative Substanzen in einem relativ heterogenen Patientenkollektiv zu vergleichen – interpretiert werden.

In der RADIANT-3-Studie konnte eine antiproliferative Wirkung von Everolimus bei progredienten, histologisch hoch und moderat differenzierten Pankreas-NETs gezeigt werden

Aus der ¹Klin. Abteilung für Onkologie und der ²Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Rainer Lipp, Klin. Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: rainer.lipp@medunigraz.at

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (Reprinted from the lancet [7], with permission by Elsevier)

[6]. Das mediane PFS betrug 11 Monate im Behandlungsarm und 4,6 Monate im Placeboarm. Aufgrund dieser Daten erhielt Everolimus beim metastasierten p-NET die Zulassung der FDA – ein Paradigmenwechsel in der Behandlung des nicht operablen Pankreasprimums von der zytotoxischen Chemotherapie mit Streptozotosin zur „targeted therapy“ war somit vollzogen.

Nach der umstrittenen Signifikanz von Everolimus auf nicht pankreatische NET nach RADIANT-2 wurde eine weitere Studie durchgeführt, die nun die Wirkung einer Therapie mit Everolimus und „best supportive care“ im metastasierten Stadium untersuchte. Die Vorstellung der RADIANT-4-Daten anlässlich des ESMO-Kongresses in Wien im September 2015 und der Online-Veröffentlichung im *Lancet* im Dezember 2015 zeigte eine weitere Therapieindikation des m-TOR-Inhibitors.

■ RADIANT-4

In dieser randomisierten, multizentrischen, plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurde bei Patienten mit radiologisch nach Recist-1.1. verifiziertem progredientem NET Everolimus (Afinitor® 10 mg) p.o. und „best supportive care“ gegen Placebo und „best supportive care“ in einer 2:1-Randomisierung zu Gunsten von Everolimus verglichen [7]. Erstmals wurden auch zu einem hohen Prozentsatz (ca. 30 %) Patienten mit einem Lungen-NET eingeschlossen, ca. 60 % hatten einen NET im GE-Trakt und ca. 10 % „cancer of unknown primary“. Der Großteil des Studienkollektives zeigte ein histologisches Grading G1 mit ca. 60 %, die übrigen 40 % der Patienten ein G2 mit einem Ki67 > 2 und ≤ 20 %. Ca. 60 % der Patienten hatten im Vorfeld eine Operation, ca. 25 % Chemotherapie, ca. 20 % eine Radioligandentherapie oder Strahlentherapie, ca. 10 % eine lokale ablativ Therapie und ca. 50 % hatten in der Vorgeschichte eine Somatostatinanaloga Therapie. Als primärer Endpunkt wurde die Bestimmung des PFS festgelegt, sekundäre Endpunkte dieser Studie waren die Bestimmung des „overall survival“ (OS) sowie die Erfassung von Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofilen.

Unter Everolimus konnte ein medianes PFS von 11 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe mit „best supportive care“ mit einem medianen PFS von 3,9 Monaten erreicht werden; das bedeutet eine Risikoreduktion einer morphologisch nachweisbaren Tumorphysion von 52 % (Abb. 1). In dieser

Interimsanalyse wurde das mediane OS in beiden Gruppen nicht erreicht, allerdings zeigte sich in dieser ersten Auswertung eine 36 %-Verbesserung des Gesamtüberlebens im Behandlungsarm. Ein radiologisch objektivierbarer Therapieeffekt konnte im Everolimusarm im Sinne einer partiellen Tumerverkleinerung bei 2 % (4/202) Patienten (1 %; 1/98 in der Placebogruppe) sowie ein stabiler Verlauf in 81 % (64 % in der Placebogruppe) gezeigt werden. Die therapeutische Wirksamkeit war unabhängig von Patientenalter, Geschlecht, Patientenstatus, Grading und Vortherapien. Im Gegensatz zu den Somatostatinanaloga steht mit Everolimus nun auch Patienten mit einem Ki67 > 10 % eine wirksame Therapieoption bei Tumorphysion zur Verfügung.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Stomatitis, Durchfall, Müdigkeit und Infekte sowie Veränderungen des Blutbildes (v.a. Anämie, Thrombozytopenie), welche durch Dosisreduktion von Afinitor® 10 mg auf 5 mg bzw. Ausdehnung des Behandlungsintervalls auf jeden zweiten Tag und zusätzliche Begleitmedikation zu Symptomen und Infektkontrolle in der Regel gut behandelbar waren. Ein Therapieabbruch wegen Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen war bei 12 % der Behandlungspatienten und bei 3 % der Placebopatienten notwendig.

■ Radioligandentherapie (Peptidrezeptor-Radiotherapie, PRRT)

Die Wirksamkeit einer Radioligandentherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen symptomatischen und asymptomatischen GEP-NET konnte in zahlreichen nicht-kontrollierten Studien gezeigt werden. Die meisten Erfahrungen hat diesbezüglich das Medical Center Erasmus in Rotterdam aufzuweisen. In einer retrospektiven Arbeit mit 310 Patienten konnte mit ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE ein medianes OS von 128 Monaten im Vergleich zu historischen Normalkollektiven von 40 bis 72 Monaten gezeigt werden [8].

Das Prinzip der Radioligandentherapie basiert auf der Bindung eines radioaktiven Somatostatinanalog, das gleich wie ein nicht radioaktiv markiertes (= „kaltes“) Somatostatinanalog von Somatostatin-exprimierenden Tumorzellen gebunden wird. Nach der Bindung an der Zelloberfläche wird das radioaktive Analog durch die sogenannte „Internalisierung“ in das Zytoplasma der Tumorzellen aufgenommen, wo neben den etablierten Wirkungsmechanismen von Somatostatin zusätzlich die freiwerdende Bremsstrahlung zu einer Destruktion der DNA im Zellkern und somit zur Zellapoptose führt. Der große Vorteil der Radioligandentherapie dürfte aber darin bestehen, dass zusätzlich zu den SSR2-exprimierenden Tumorzellen auch Zellklone mit geringer oder fehlender SSR-Expression mitbehandelt werden können. Auf Grund der geringen durchschnittlichen Reichweite der Betastrahlung von 0,5 mm für ¹⁷⁷Lutetium können im Durchschnitt 100 weitere Tumorzellen mitbehandelt werden. Gerade die schlechter SSR-exprimierenden Tumorzellklone können eine höhere Mitoserate zeigen und sind daher für eine Betabestrahlung besonders empfänglich. Auf Grund der kurzen Reichweite weist die Radioligandentherapie im Vergleich zu den anderen zielgerichteten Therapien (Everolimus und Sunitinib) ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil auf.

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 2: PRRT: Reduktion des Tumorprogressionsrisikos über 2 Jahre (mod. nach [9])

Die NETTER-1-Studie ist die erste prospektiv durchgeführte, randomisierte Multicenter-Doppelblindstudie bei Patienten mit NET des Dünndarms (midgut). Ziel ist es zu untersuchen, ob eine 4-malige Anwendung von ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE und Sandostatin® LAR 30 mg im Vergleich mit einer off-label-hochdosierten Somatostatinanaloga-Therapie mit Sandostatin® LAR 60 mg zu vergleichen. Die ersten Studienergebnisse wurden anlässlich des 40. ESMO-Kongresses im September 2015 in Wien präsentiert.

Für die NETTER-1-Studie wurden insgesamt 229 Patienten mit GEP-NET des Dünndarmes und histologisch verifizierten Ki67 ≤ 20 % unabhängig von hormoneller Aktivität, jedoch mit radiologisch nach RECIST 1.1 nachgewiesenem, progredientem Verlauf eingeschlossen und im Gegensatz zu RADIANT-4 (2:1) 1:1-randomisiert [9]. Fast 80 % der Patienten waren operativ vorbehandelt, ca. 30 % hatten eine Chemotherapie und weitere 30 % eine andere, nicht näher bezeichnete Vortherapie zum Behandlungszeitpunkt erhalten. Das Zeitintervall zur letzten Therapie vor Studieneinschluss war mit durchschnittlich 4,7 Jahren in der PRRT-Gruppe und 5,7 Jahren in der hochdosierten Somatostatinanaloga-Therapie mit Sandostatin® LAR 60 mg auffallend lang. Alle Patienten hatten einen „performance score“ (Karnofsky-Index) von zumindest ≥ 60 % und wiesen szintigraphisch Somatostatin-positive Läsionen auf. Als primärer Endpunkt wurde die Bestimmung des medianen PFS, als sekundäre Endpunkte die Bestimmung des medianen OS, der TTP („time to progression“), der objektivierbaren Responderaten sowie die Erstellung von Sicherheits-Nebenwirkungsprofilen gewählt.

In der PRRT-Gruppe erhielten 95 % der Patienten die volle Therapiedosis von insgesamt 800 mCi ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE. Ein Therapieabbruch wurde nur bei 5 % der Patienten berichtet. Im Radioligandenarm wurde das mediane PFS während des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren nicht erreicht. In der hochdosierten Sandostatin® LAR 60 mg-Gruppe betrug das mediane PFS hingegen 8,4 Monate. Daraus ergab sich eine Reduktion des Risikos einer Tumorprogression während des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren um 79 % (Abb. 2). In dieser Interimsanalyse wurde bereits über eine tendentielle Verbesserung des OS berichtet. Im Radioligandenarm verstarben zum Beobachtungszeitpunkt 13, hingegen im Hochdosis-Sandostatinarm 22 Patienten (Abb. 3). Ein ob-

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 3: PRRT: Medianes Gesamt-Überleben in Monaten (mod. nach [9])

jektivierbarer Response im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission wurde bei 18 % (18/101) der Patienten berichtet, eine Tumorstabilisierung konnte bei 66 % (77/101) erzielt werden. Im Vergleich dazu wurde im Sandostatinarm keine komplette (0/100) sowie nur 3 partielle Remissionen (3 %) erreicht.

Im Vergleich zu den zielgerichteten Therapien wie Everolimus oder Sunitinib zeigte diese Studie ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil der Radioligandentherapie. Eine Dosisreduktion war nur in 5 % der Patienten erforderlich. Schwerwiegende hämatologische Komplikationen (Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Pan- bzw. Bilytopenie) traten bei 7/101, renale Komplikationen bei 3/101 und eine portale Hypertension bei 1/101 der behandelten Patienten auf. Therapieabbrüche wurden nur bei 5 (5 %) Patienten berichtet.

Diese Präsentation der bisherigen Ergebnisse der NETTER-1-Studie am ESMO 2015 zeigte das mögliche Potential der Radioligandentherapie bei Patienten mit Dünndarm-NET mit einem Ki67 bis zu 20 %. Trotz aller Euphorie bleibt das Design des Kontrollarms mit einer in einer Dosis von 60 mg nicht zugelassenen Vergleichstherapie mit Sandostatin® LAR. Vergleicht man die Daten mit denen der PROMID-Studie, so erkennt man, dass im Placeboarm von NETTER-1 bei einem PFS von 8,4 Monaten durch die Dosisescalation nur weitere 2,5 Monaten gewonnen werden konnten. Eine weitere Limitation der Radioligandentherapie ist die beschränkte Kenntnis über Langzeiteffekte der Strahlentherapie auf das hämatopoetische System wie auch auf Leber- und Nierenfunktion [10, 11]. Im Falle von ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE ist bekannt, dass die Kreatininclearance über 24 Monate nach Therapie noch um durchschnittlich 20 % abnehmen kann [12].

■ Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass dank der RADIANT-4-Studienergebnisse Everolimus sich als Zweitlinientherapie bei asymptomatischen Patienten mit gastrointestinalen und Lungen-NET anbietet. Besonders hervorzuheben ist, dass die Wirksamkeit unabhängig von der Lokalisation wie auch vom Grading bis zu einem Ki67 von 20 % scheint. Eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes konnte in > 80 % der behandelten Patienten erzielt werden.

Mit der NETTER-1-Studie liegt erstmalig eine prospektive, randomisierte, multizentrische Doppelblindstudie vor, welche die Wirksamkeit der Radioligandentherapie im Vergleich zu einer Hochdosis-Somatostatinanaloga-Therapie bei Patienten mit progredienten Dünndarm-NET zeigt. Im Vergleich zur RADIANT-4-Studie zeigte sich bei NETTER-1 ein höherer Anteil mit klinisch objektivierbarem Response (NETTER-1: $n = 19\%$ vs. RADIANT-4: 2%).

Diese beiden Studien stellen einen weiteren Meilenstein in der multimodalen Therapie progredienter GEP-NET-Patienten dar. Eine Herausforderung bleibt jedoch die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes der jeweiligen Therapie bzw. der Therapiesequenz im oft jahrelangen Verlauf dieser Erkrankung. Hierbei bleiben Ergebnisse prospektiver Studien analog dem dzt. als SEQTOR-Studie laufenden Programm der europäischen neuroendokrinen Tumorgesellschaft (ENETS) abzuwarten.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine

tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909–18.

3. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, et al; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide

LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–63.

4. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, et al.; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224–33.

5. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, et al.; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–12.

6. Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C et al.; for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.

7. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R et al.; for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968–77.

8. Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BI, van Eijck CH et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.

9. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M et al.; on behalf of the NETTER-1 study group. 177Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial. Presentation Presidential Session II of the 18th ECCO, 40th ESMO European Cancer Congress 2015, 27 September 2015, abstract 6LBA, Vienna.

10. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 5–19.

11. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 453–63.

12. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2125–35.

OÄ Dr. Patricia Kump

Leiterin der Ambulanz für Neuroendokrine Tumore an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. Generalsekretärin der ANETS – Austrian Neuroendocrine Tumor Society.



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

Studium der Humanmedizin Universität Wien, Turnusarzt (1988–1989), Herz-Jesu-Krankenhaus Wien, Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1990–1995), Additivfacharzt für Nuklearmedizin (1995–1998) und Additivfacharzt für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (1998–2001). Medizinische Universitätsklinik, Karl-Franzens-Universität Graz, Habilitation für Innere Medizin (1996), Ernennung zum a.o. Univ.-Prof. für Innere Medizin (1997). Organisatorischer Leiter, Ambulanz für Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (1999–2010). 2. Stellvertreter, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (2005–2010). 1. Stellvertreter, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie (2010–2015), Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (seit 2016). Ärztlicher Direktor, Institut für Nuklearmedizin, Diagnostikum Graz Südwest (seit 2012). Präsident der ANETS – Austrian Neuroendocrine Tumor Society (seit 2015).



Therapiemöglichkeiten und Einschränkungen im höheren Alter bei Osteoporose

M. Köller

Kurzfassung: Frakturen beim älteren Menschen sind multifaktoriell bedingt. Zwei wesentliche Komponenten stellen dabei einerseits die Sarkopenie – die altersbedingte Abnahme der Muskelmasse, zum anderen die Osteoporose – der Verlust an Knochenmasse und -festigkeit dar. Bei der medikamentösen Behandlung betagter Menschen sind die physiologischen Veränderungen des alternden Organismus in die Entscheidungen mit einzubeziehen. Generell erscheint die Therapietreue der Patienten mit Osteoporose sehr ernüchternd. Die Persistenz der verschiedenen Substanzen und Formulierungen ist unterschiedlich und für parenterale Applikationsformen naturgemäß besser als für orale Medikation.

Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit der hüftnahen Femurfrakturen absolut und anteilmäßig zu. Eine Ursache dafür liegt auch in der Veränderung des Knochenstoffwechsels im Laufe des Lebens. Verliert man zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr noch gleichermaßen trabekulären wie kortikalen Knochen, so betrifft der Abbau nach dem 65. Lebensjahr vorwiegend letzteren.

Alendronat, Risedronat, Zoledronat und Denosumab zeigen für die protektive Wirkung auf die wesentlichen Frakturlokalisationen (Wirbelkörper, periphere Frakturen, proximale Femurfrakturen) den höchsten Evidenz-Level A. Studien mit Menschen in höherem Alter (über 70 bis 75 Jahre) sind aber nur vereinzelt durchgeführt worden. Vor den genannten Hintergründen beleuchtet der Beitrag die individuellen Therapieentscheidungen bei älteren multimorbiden Patienten.

Schlüsselwörter: Osteoporose, ältere Menschen, Geriatrie

Abstract: Therapeutic options and limits in elderly patients with osteoporosis. Fractures in elderly patients have a multifactorial cause. Two main components are sarcopenia – the age related decrease of muscle mass, and osteoporosis – the loss of bone mass and strength. Physiological changes have to be taken into account in each decision for a pharmacological therapy of

older people. In general, the persistence of anti-osteoporotic medication seems to be very poor in elderly patients and appears to be better for parenteral formulations than for oral intake.

With advancing age the number of hip fractures increases in total and proportionally. This may also be caused by age specific changes in bone metabolism during life. Up to the age of 65 yrs the loss of trabecular and cortical bone structures is almost equal, but afterward the latter is mainly affected.

Alendronat, risedronat, zoledronat und denosumab show highest evidence level A for protective effects against fractures at the main sites. But studies with elderly patients (over 70 yrs) are rare. Facing these aspects, the article discusses individual decisions in elderly multimorbid patients. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (1): 11–3.**

Keywords: Osteoporosis, elderly, geriatric

■ Osteoporotische Frakturen beim geriatrischen Patienten

Sowohl das Risiko als auch die Entstehung von Frakturen beim älteren Menschen sind multifaktoriell bedingt. Zwei wesentliche Komponenten dabei sind einerseits die Sarkopenie – die altersbedingte Abnahme der Muskelmasse, zum anderen die Osteoporose – der Verlust an Knochenmasse und -festigkeit [1]. Folgen der Sarkopenie sind Kraftverlust und Gleichgewichtsstörungen, wodurch Stürze wesentlich begünstigt werden, die dann auf Basis der erhöhten Knochenfragilität schließlich in Frakturen münden.

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von osteoporotischen Frakturen: Bei Frauen beginnt dieses Risiko zwischen dem 50. bis 60. Lebensjahr anzusteigen, Männer sind diesbezüglich erst ab dem 70. Lebensjahr mit einem höheren Risiko behaftet [2]. Die häufigsten Knochenbrüche bei postmenopausalen Frauen sind periphere Frakturen der distalen Extremitätenabschnitte und Rippen, gefolgt von Frakturen von Becken und proximalen Extremitätenabschnitten. Erst dann folgen Wirbelkörper und hüftnahe Frakturen (Abb. 1). Liegt der Altersmedian der beiden erstgenannten Lokalisationen noch bei 69 bzw. 73 Jahren, so ist er in der Gruppe mit Schenkelhalsfrakturen mit 77 Jahren deutlich höher [3].

■ Geriatrische Besonderheiten

Bei der medikamentösen Behandlung betagter Menschen sind die physiologischen Veränderungen des alternden Organismus in die Überlegungen mit einzubeziehen. Gerade in der Pharmakotherapie der Osteoporose ist die Nierenfunktion ein zentraler Aspekt, nimmt diese doch mit steigendem Alter stetig ab. Aufgrund der ebenso abnehmenden Muskelmasse erscheint das Serum-Kreatinin zwar weitgehend unverändert im Referenzbereich, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) hingegen ist bei betagten und hochbetagten Patienten um die Hälfte gegenüber jungen Erwachsenen reduziert [4, 5]. Dies ist insbesondere für jene Therapieformen mit renaler Elimination entscheidend, denn gerade bei Bisphosphonaten ist eine Einschränkung der renalen Clearance unter 30–35 ml/min – je nach Substanz – eine Kontraindikation.

Generell erscheint die Therapietreue der Patienten mit Osteoporose sehr ernüchternd. Die Persistenz der verschiedenen Sub-

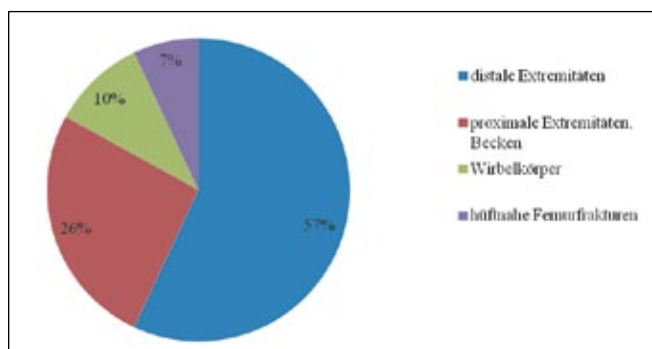


Abbildung 1: Häufigkeit verschiedener Frakturen bei postmenopausalen Frauen über 55 Jahren (mod. nach [3])

Eingelangt am 29.01.2016, angenommen nach Review am 04.03.2016

Aus dem SMZ Sophienspital, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, SMZ Sophienspital der Stadt Wien und Lehrstuhl für Geriatrie der Medizinischen Universität Wien, A-1070 Wien, Apolllogasse 19, E-mail: marcus.koeller@meduniwien.ac.at

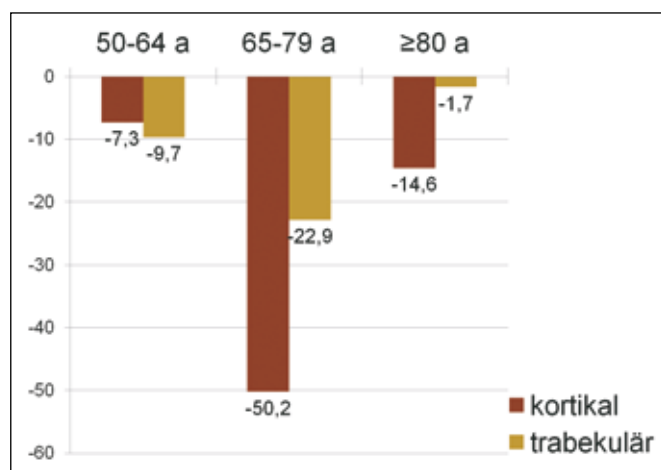


Abbildung 2: Altersabhängiger Verlust verschiedener Knochenanteile (mod. nach [11])

stanzen und Formulierungen ist unterschiedlich und für parenterale Applikationsformen naturgemäß besser als unter oraler Medikation. So fand sich in 3 größer angelegten Untersuchungen nach 12 Monaten eine Persistenz für orale Bisphosphonate, Raloxifen oder Strontium-Ranelat in der Größenordnung von nur 35–50 %, für parenterale Medikamente wie Zoledronat, Denosumab, Ibandronat oder Teriparatid 60–70 % [6–8].

Die häufigsten Ursachen für einen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit, Diarrhoe/Obstipation, gastrointestinaler Reflux, Schwindel, Ausschlag oder muskuloskelettale Schmerzen. Hinzu kommen Gründe wie Vergessen auf die Medikamenteneinnahme, Fehlinformation, fehlender subjektiv spürbarer Nutzen, Therapiekosten, fehlende Motivation, Einnahmemodalitäten oder die Angst vor Nebenwirkungen [8]. Alle diese Faktoren zeigen, wie wichtig eine intensive Aufklärung und Information der Patienten durch den behandelnden Arzt ist.

Einen wesentlichen Aspekt bei der Wirksamkeit osteoporose-spezifischer Therapien spielen auch Komedikationen. So zeigt eine Untersuchung an fast 40.000 Patienten mit einem Durch-

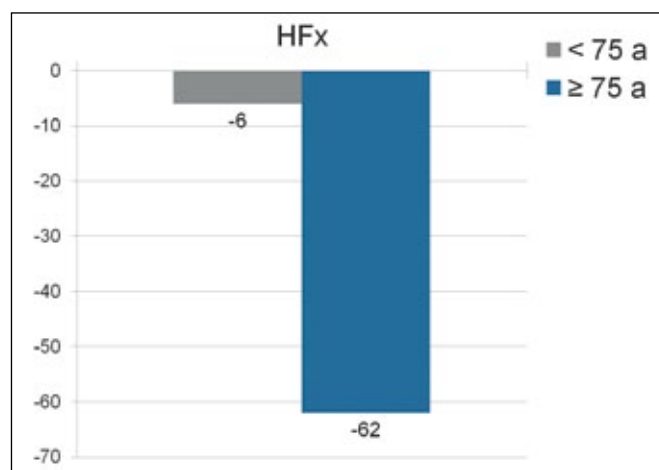


Abbildung 3: Reduktion von Hüftfrakturen unter Denosumab je nach Altersgruppe (mod. nach [18])

schnittsalter von rund 70 Jahren, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) den Nutzen der Bisphosphonat-Therapie egalisiert [9]. Dieser Effekt ist insbesondere in der Gruppe der älteren Menschen über 70 Jahre zu beobachten. Ähnliche Interaktionen mit oralen Bisphosphonaten werden Glitazonen, selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Levothyroxin zugesprochen [10].

■ Der osteoporotische Knochen beim älteren Patienten

Je nach Skelettlokalisation sind der kortikale und trabekuläre Knochenanteil unterschiedlich verteilt. Besteht der Wirbelkörper vorwiegend (> 75 %) aus trabekulärem Knochen, so zeigen Röhrenknochen in einem ebensolchen Ausmaß vorwiegend kortikale Knochenstrukturen. Auch der Abbau dieser unterschiedlichen Knochenanteile erfolgt in verschiedenen Lebensaltern unterschiedlich schnell (Abb. 2). Verliert man zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr noch gleichermaßen beide Anteile, so beginnt ab dem 65. Lebensjahr vorwiegend der kortikale Knochen verloren zu gehen [11]. Somit nimmt dann im höheren Alter diese kortikale Porosität zu.

■ Medikamentöse Therapieansätze – Evidenz in der Behandlung älterer Patienten

Der höchste Evidenz-Level (A) für alle wesentlichen Frakturlokalisationen (Wirbelkörper, periphere Frakturen, proximale Femurfrakturen) findet sich nur für Alendronat, Risedronat, Zoledronat und Denosumab (Tab. 1).

Studien mit Menschen in höherem Alter (über 70 bis 75 Jahre) sind nur vereinzelt durchgeführt worden, Daten sind für Risedronat, Strontium-Ranelat, Zoledronat, Denosumab und Parathormon verfügbar [12]. Für Strontium-Ranelat wurde 2010 eine Studie an über 80-jährigen Frauen publiziert. Diese zeigt eine signifikante Risikoreduktion für eine Vielzahl von Frakturlokalisationen [13]. Auch für Zoledronat wurde 2015 eine Studie an rund 180 Patienten publiziert, inkludiert waren gebrechliche („frail“) ältere Frauen. Es fand sich zwar eine äußerst signifikante Zunahme der Knochendichte, die Frakturraten waren jedoch nicht signifikant verändert, prozentuell

Tabelle 1: Evidenz-Level zur Verminderung von Frakturen (Quelle: S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen“, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. DVO)

	Weniger Wirbelkörper-Frakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	–
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	–
Raloxifen	A	–	–
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	–
Östrogene	A	A	A
Strontiumranelat	A	A	B

für Zoledronat (20 %) sogar etwas höher gegenüber Placebo (16 %; $p = \text{n.s.}$). Darüber hinaus war das Sturzrisiko in der Verum-Gruppe erhöht, wodurch die etwas höhere Frakturrate erklärbar wäre [14].

Teriparatid scheint auch bei geriatrischen Patientinnen eine deutliche knochenanabole Wirkung zu haben, was sich in einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im Bereich der Hüfte und Wirbelsäule widerspiegelt. Ebenso wurde dadurch die Häufigkeit von vertebrealen und nicht-vertebrealen Frakturen vermindert. Zudem war für nicht-vertebrale Frakturen in der höheren Altersgruppe über 75 Jahre die Risikoreduktion deutlich günstiger [15].

Pharmakodynamische Untersuchungen zeigen, dass sich Bisphosphonate vorwiegend im trabekulären Knochen ablagern und dann hauptsächlich dort ihre antiresorptive Wirkung entfalten [16]. Denosumab, ein monoklonaler Antikörper, hingegen erreicht auch die kortikalen Knochenstrukturen [17]. Die Risikoreduktion von Hüftfrakturen unter Denosumab ist insbesondere bei älteren Menschen über 75 Jahre weitaus stärker ausgeprägt als in der jüngeren Vergleichsgruppe. Dies dürfte durch den Wirkmechanismus im Bereich der kortikalen Strukturen begründet liegen [18].

■ Relevanz für die Praxis

Bei älteren multimorbiden Patienten sind individuelle Therapieentscheidungen vor dem Hintergrund der eingeschränkten Evidenz erforderlich.

Der Einsatz oraler Bisphosphonate und auch von Strontium-Ranelat ist wegen der medizinischen Gesamtsituation oft limitiert.

Die Therapieadhärenz ist gerade bei betagten Menschen unter oraler Medikation unzureichend.

Parenterale Formulierungen und Therapieoptionen bekommen beim geriatrischen Patienten einen höheren Stellenwert.

■ Interessenkonflikt

Der Autor erhielt in den letzten 5 Jahren Vortrags- oder Beraterhonorare von Lilly, Celgene, Janssen-Cilag, Amgen, Abbvie, Astellas, Pfizer, Roche, Novartis, Astra-Zeneca.

Literatur:

- Hida T et al. Managing sarcopenia and its related-fractures to improve quality of life in geriatric populations. *Aging Dis* 2014; 5: 226–37.
- Rosengren BE et al. The 21st-century landscape of adult fractures: cohort study of a complete adult regional population. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 535–42.
- Roux C et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int* 2012; 23: 2863–71.
- Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45: 243–53.
- Swedko PJ et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 356–60.
- Ziller V et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis—analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 315–22.
- Tafaro L et al. Adherence to anti-osteoporotic therapies: role and determinants of

„spot therapy“. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2319–23.

8. Cheng Li et al. Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21: 824–33, 833a.

9. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; 171: 998–1004.

10. Nyandeghe AN, Slattum PW, Harpe SE. Risk of fracture and the concomitant use of bisphosphonates with osteoporosis-inducing medications. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 437–47.

11. Zebaze RM et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010; 375: 1729–36.

12. Rizzoli R et al. Management of osteoporosis of the oldest old. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2507–29.

13. Seeman E et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and non-vertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010; 46: 1038–42.

14. Greenspan SL, et al. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 913–21.

15. Boonen S et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 782–9.

16. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile,

and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007; 86: 1022–33.

17. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677–92.

18. Boonen S et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1727–36.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller

Vorstand der Abteilung für Akutgeriatrie, Sophienhospital der Stadt Wien

Lehrstuhl für Geriatrie, Medizinische Universität Wien



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

IXEL 25 mg und 50 mg – Kapseln. Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 25 mg bzw. 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg bzw. 43,55 mg Milnacipran freie Base. **Hilfsstoffe:** Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Calcium, Povidon K 30, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum; **Kapselhülle 25 mg:** Oberteil und Unterteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; **Kapselhülle 50 mg:** Oberteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; **Unterteil (rostfarben):** Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern, in der Stillperiode; bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. **Warnhinweis:** Milnacipran sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. **Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Klasse:** N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich. **Vertrieb:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.

Multinationale Analyse zwischen USA, England, Wales, Deutschland und Österreich zeigt ein hohes Risiko für diabetische Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

S. Hofer

Diabetische Ketoazidose (DKA) bei Kindern und Jugendlichen mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) gilt als eine schwere, aber meist vermeidbare Komplikation der Erkrankung. Diese akute Stoffwechselentgleisung ist eine lebensbedrohliche Komplikation mit der Notwendigkeit einer stationären – zum Teil intensivmedizinischen – Behandlung. DKA belastet somit nicht nur Patienten und Familien, sondern führt auch zu hohen Kosten im Gesundheitssystem. In einer multinationalen Analyse zwischen USA, England und Wales, Deutschland und Österreich wurde eine DKA-Rate von 5–7 % bei Kindern und Jugendlichen mit DMT1 festgestellt. Als Gruppe mit dem größten DKA-Risiko wurden Mädchen, ethnische Minderheiten und Kinder mit Migrationshintergrund sowie Patienten mit sehr hohen HbA_{1c}-Werten identifiziert.

In der in *Diabetes Care* im Oktober 2015 publizierten multizentrischen Datenanalyse [1] wurden fast 50.000 Patienten aus fünf verschiedenen Nationen untersucht, die jünger als 18 Jahre und mindestens seit einem Jahr an Diabetes erkrankt waren. Die Daten stammen aus Diabetesregistern aus den USA (Type 1 Diabetes Exchange – T1D-Exchange), England und Wales (National Paediatric Diabetes Audit – NPDA) sowie dem in Deutschland und Österreich verwendeten Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentationssystem (DPV). Die europäischen Diabetesregister sind populationsbezogene Register, während das US-amerikanische Register T1D-Exchange nur ausgewählte Patienten von spezialisierten Zentren für die Studie rekrutierte. Aus Österreich und Deutschland (DPV) wurden 22.397 Patienten in die Studie eingeschlossen, 16.314 Patienten aus England und Wales (NPDA) und 11.148 Patienten wurden über T1D-Exchange aus den USA rekrutiert.

Die errechneten DKA-Raten lagen in Österreich und Deutschland bei 5,0 %, 6,4 % in England und Wales und bei 7,1 % in den USA. DKA wurde dabei definiert als Hyperglykämie und pH < 7,3 sowie der Notwendigkeit einer Therapie in einem Krankenhaus.

Das höchste Risiko für eine diabetische Ketoazidose zeigten Mädchen, ethnische Minderheiten und Kinder mit Migrationshintergrund sowie jene Patienten mit hohen HbA_{1c}-Werten. In multivariaten Analysen war das Risiko einer DKA für Mädchen um 23 % höher als für Buben (OR 1,23) und um 27 % höher bei Kindern mit Migrationshintergrund oder ethnischen Minderheiten (OR 1,27). Die Ursachen dafür sind durch Registerstudien nicht eindeutig zu klären. Als mögliche Erklärung für den Geschlechterunterschied vermuten die Studienautoren, dass eine mangelhafte Insulingabe zur Gewichtsregulation von Mädchen häufiger eingesetzt wird als von Buben.

Das höhere DKA-Risiko bei Kindern mit Migrationshintergrund habe wohl unterschiedliche Gründe, wie beispielsweise sprachliche Schwierigkeiten bei der Patientenschulung, unterschiedlicher Zugang zu Gesundheitseinrichtungen, große Entfernung zum nächsten Diabeteszentrum und ähnliche, wie die Autoren erläutern.

Die internationalen Guidelines (ISPAD) empfehlen hinsichtlich der metabolischen Kontrolle HbA_{1c}-Werte von < 7,5 % als Zielbereich. Jene Patienten, welche dieses Ziel erreichen, entgleisen seltener als jene, deren HbA_{1c} bei 7,5 bis 8,5 % liegt (OR 2,54). Patienten mit schlechter chronischer metabolischer Kontrolle und HbA_{1c}-Werten über 9,0 % zeigten sogar ein 9-fach höheres Risiko (OR 8,7), eine diabetische Ketoazidose zu entwickeln.

In der differenzierten Datenanalyse wurden unterschiedliche Therapien in die Auswertung miteinbezogen. Die Verwendung der Insulinpumpentherapie war in England und Wales mit 11,5 % am niedrigsten, während in Österreich, Deutschland und den USA 44,2 % bzw. 56,1 % der Patienten mit Insulinpumpe versorgt waren. Allerdings konnte nur für die amerikanische Kohorte der Pumpenträger eine niedrigere Odds Ratio von 0,84 für DKA errechnet werden. In allen anderen Ländern zeigte sich kein Unterschied in der DKA-Rate zwischen Patienten mit Insulinpumpentherapie und Insulininjektionen.

Die Studienautoren erklären, dass die Registerdaten und deren Analyse viele Erkenntnisse, aber nicht unbedingt Erklärungen liefern können. Dennoch ist es hilfreich, Hochrisikogruppen zu identifizieren, um diese Patienten in der Diabetesbetreuung besonders auf die Gefahr einer Ketoazidose zu schulen und ein gezieltes Risikomanagement zu etablieren.

Der Vergleich verschiedener Registerpopulationen innerhalb und außerhalb Europas zwischen verschiedenen Gesundheitssystemen kann viele neue Ideen bringen, die letztendlich die Betreuung von chronisch kranken Kindern sowie deren Outcome positiv beeinflussen. Die hier vorgestellte Studie ist eine von mehreren aus der in den letzten Jahren etablierten Zusammenarbeit zwischen dem DPV-Register und der US-amerikanischen T1D-Exchange-Gruppe. Neben dem Vergleich mit England und Wales sind künftig auch Vergleiche mit weiteren europäischen Ländern und in naher Zukunft auch mit Australien geplant.

■ DKA-Prävention in Österreich

In Österreich wurde bereits im Jahr 2010 die DKA-Häufigkeit bei Kindern im Rahmen der Diabetesmanifestation untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die DKA-Rate bei Diagnosestellung über 37 % lag, ohne wesentliche Änderung über den Zeitraum von 20 Jahren [2]. Aufgrund dieser hohen Ketoazidoserate wurde in Zusammenarbeit des Bundesministeriums für Unterricht und Kunst, der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde sowie der österreichischen Diabetesgesellschaft eine Präventionskampagne gestartet. An Kindergärten, Schulen und Arztpraxen wurden österreichweit Plakate verschickt, welche auf diabetesspezifische Symptome (Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Gewichtsverlust) aufmerksam machen sollten. Enttäuschend die Ergebnisse, die nach Durchführung der Präventionskampagne keine Änderung der DKA-Häufigkeit bei Diagnose eines Typ-1-Diabetes im Kindesalter zeigten [3].



Trotz dieser ernüchternden Ergebnisse bleibt die Prävention einer diabetischen Ketoazidose ein wichtiges und zentrales Ziel der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ). Fr. Dr. Andrea Jäger, Preyer'sches Kinderspital in Wien, hat mit ihren jugendlichen Patienten in Zusammenarbeit mit ihrem Hobbyfilmteam einen Aufklärungsfilm zum Thema gedreht. Dieser unter dem Titel „Beinah zu spät“ produzierte Film über diabetesspezifische Symptome und die Entstehung einer diabetischen Ketoazidose steht kostenlos zum Download unter www.type1diabetes.at [4] und auf Youtube zur Verfügung. Die APEDÖ unterstützt die flächendeckende Verbreitung dieses Aufklärungsfilms zur Prävention von DKA.

Literatur:

1. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, Schatz DA, Hofer SE, Campbell F, Steigleder-Schweiger C, Beck RW, Warner JT, Holl RW; National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health, the DPV Initiative, and the T1D Exchange Clinic Network. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the US, Austria, and Germany. *Diabetes Care* 2015; 38: 1876–82.
2. Schober E, Rami B, Waldhoer T on behalf of the Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 1057–61.
3. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E and Thomas Waldhoer, on behalf of the Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Austrian Children: A Population-Based Analysis, 1989–2011. *J Pediatr* 2013; 163: 1484–8.

4. „Beinah zu spät“. Video zur Prävention einer DKA bei Manifestation eines Diabetes Mellitus Typ 1 im Kindesalter. www.type1diabetes.at

Korrespondenzadresse:

Assoz. Prof. PD OÄ Dr. Sabine Hofer
Medizinische Universität Innsbruck
Department für Pädiatrie I
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: Sabine.E.Hofer@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23

Jardiance 10 mg Filmtabletten Jardiance 25 mg Filmtabletten QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Jardiance 10 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jardiance 25 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete** Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ 2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: *Monotherapie* Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. *Add-on-Kombinationstherapie* In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. **Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht** Rp, apothekenpflichtig **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Jänner 2016

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten, Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile** **Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten** **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III) hydroxid oxid x H₂O (E172) **Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten** **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III) oxid (E172), Eisen(III) oxid (E172) **Anwendungsgebiete** Synjardy ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ 2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt – bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. – bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind. – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. **Gegenanzeigen** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma. – Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht** Rp, apothekenpflichtig **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Jänner 2016

Der Schilddrüsenfall: Leitliniengerechte Knotenabklärung

W. Buchinger¹, E. Petnehazy^{1,2}, A. Pap^{1,2}, K. Kaserer³, G. Zettinig⁴

Aus dem ¹Institut für Schilddrüsendiagnostik und Nuklearmedizin, Gleisdorf; ²Schilddrüsenambulanz, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg; ³Labor Kaserer und Salzer, Wien; ⁴Schilddrüsenpraxis Josefstadt, Wien

■ Einleitung

Schilddrüsenknoten sind ein häufiges klinisches Problem. Tastbare Knoten können in einer ausreichend jodversorgten Region bei 5 % der Frauen und 1 % der Männer gefunden werden. Mittels hochauflösendem Ultraschall werden Schilddrüsenknoten in 19–68 % der Bevölkerung diagnostiziert. Vor allem Frauen und ältere Menschen sind davon betroffen [1, 2].

Ziel der Diagnostik ist es, Malignität auszuschließen bzw. maligne Knoten und Knoten mit Malignitätsverdacht zu finden und diese einer definitiven Therapie zuzuführen [3].

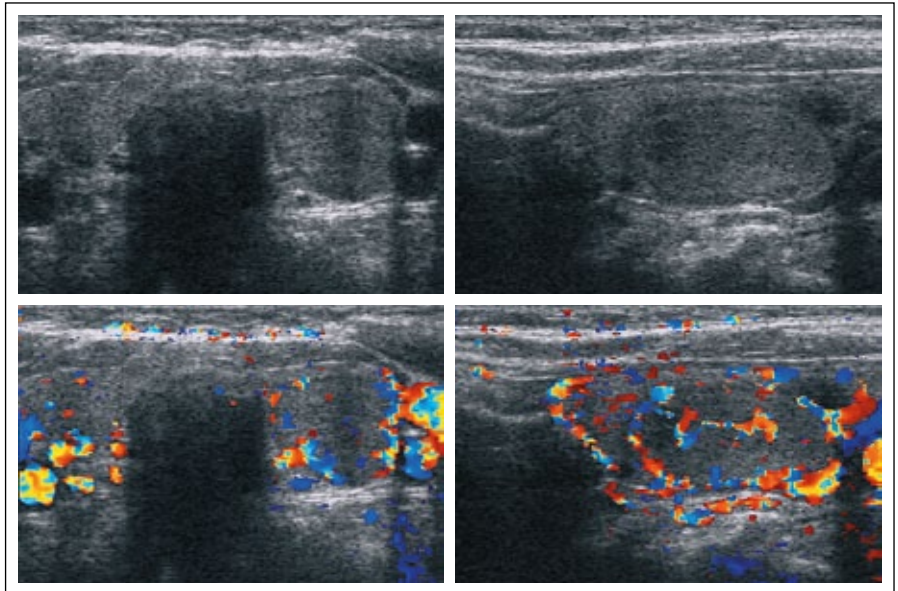


Abbildung 1: Sonographiebefund: Quer- und Längsschnitt: echoarmer Knoten mit Halo im linken Schilddrüsenlappen

■ Fallbericht

Bei einer 62-jährigen Patientin wurde im Rahmen einer internistischen Untersuchung eine Struma nodosa mit Knoten in beiden Schilddrüsenlappen diagnostiziert. Die Patientin wurde an die Spezialambulanz zur weiteren Abklärung zugewiesen.

Sonographiebefund: Im linken Schilddrüsenlappen fand sich ein 30 × 13 × 17 mm großer, echoarmer, regulär begrenzter Knoten mit angedeutetem Halo (Abbildung 1). In der Doppelsonographie zeigte sich eine vermehrte Durchblutung des Halos und geringer auch der zentralen Knotenabschnitte. Rechts kamen mehrere echoarme und zystische Läsionen mit größtem Durchmesser jeweils unter 10 mm zur Darstellung (Abbildung 2).

Entsprechend den 2015 erschienenen Guidelines zur Abklärung von Schilddrüsenknoten und des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms der amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (ATA) [3] besteht bei dem links gelegenen Knoten eine 10–20-prozentige Wahrscheinlichkeit auf Malignität (Tabelle 1).

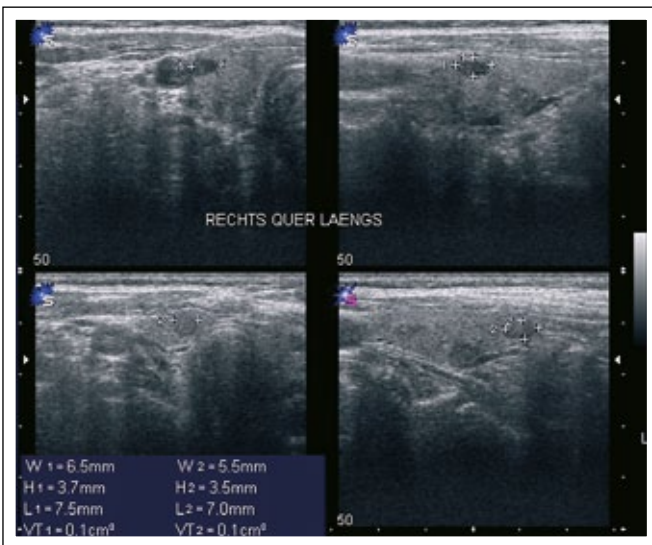
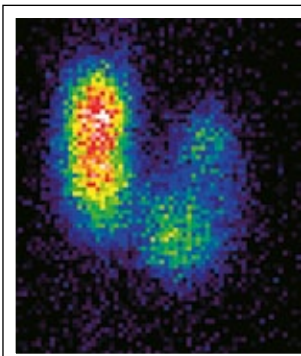
Zur weiteren Abklärung wurde eine Szintigraphie mit 80 MBq ^{99m}Tc-Technetium durchgeführt (Abbildung 3). Bei einem normalen Gesamt-Uptake (1,45 %) zeigte sich eine verminderte Aktivitätsaufnahme im Bereich des linken Schilddrüsenlappens im Sinne eines hypofunktionellen (kalten) Knotens. Die im rechten Schilddrüsenlappen gelegenen Knoten kamen aufgrund ihrer geringen Größe im Szintigramm nicht zur Darstellung.

Tabelle 1: Sonographiekriterien der ATA (American Thyroid Association), bezogen auf das Grauskala-Bild, beziehen sich überwiegend auf das papilläre Karzinom (mod. nach [3]).

Gruppe	Malignitätswahrscheinlichkeit	Sonographischer Befund
Benigne	< 1 %	Glattwandig begrenzte Zyste
Sehr geringer Malignitätsverdacht	< 3 %	Spongiform Partiell zystisch, fehlende Malignitätskriterien
Geringer Malignitätsverdacht	5–10 %	Hyperechogen, solide, reguläre Begrenzung Isoechogen, solide, reguläre Begrenzung Teilweise zystisch mit exzentrischen soliden Anteilen
Mittlerer Malignitätsverdacht	10–20 %	Hypoechogen, solide, reguläre Begrenzung
Hoher Malignitätsverdacht	70–90 %	Mikroverkalkungen Hypoechogenität, bezogen auf das umgebende Schilddrüsengewebe Irreguläre Begrenzung (infiltrativ, Mikrolappung, spikuliert) Höhenmesser > Querdurchmesser Unterbrochene Kalkschale mit extranodulärer Weichteilkomponente Ipsilaterale pathologische Lymphknotenvergrößerungen

Tabelle 2: Zytologiekriterien der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie und Bethesda (mod. nach [4, 5]).

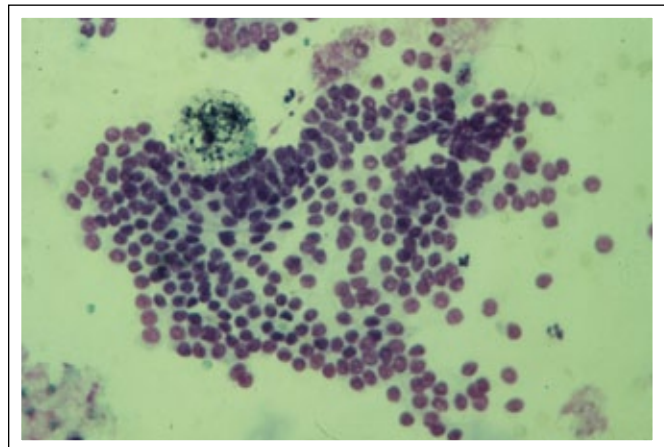
Seefeld-Klassifikation	Bethesda 09	Malignitätswahrscheinlichkeit (%)
Österreichische Gesellschaft für Zytologie Österreichische Gesellschaft für Pathologie		
0: Nicht beurteilbar	I. Nondiagnostic or Unsatisfactory	1–4
A: Kein Hinweis für Malignität (benigne)	II. Benign	0–3
B: Unklar		
B0: AUS/FLUS	III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	5–15
B1: Follikuläre Neoplasie	IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15–30
B2: Ein papilläres Ca kann nicht ausgeschlossen werden	V. Suspicious for Malignancy	60–75
C: Maligne	VI. Malignant	97–99

**Abbildung 2:** Sonographiebefund: Quer- und Längsschnitt durch den rechten Schilddrüsenlappen. Darstellung von echoarmen und zystischen Läsionen, die kleiner als 10 mm im Durchmesser sind.**Abbildung 3:** Szintigraphiebefund: verminderte Aktivitätsbelegung im linken Schilddrüsenlappen, dem hypofunktionellen (kalten) Knoten entsprechend. Homogene Radionuklidfixation im rechten Schilddrüsenlappen. Die knotigen Läsionen unter 10 mm Durchmesser kommen nicht zur Darstellung.

Die Malignitätswahrscheinlichkeit von szintigraphisch kalten Knoten beträgt zwischen 5 und 10 %. Die Befundkonstellation eines sonographisch echoarmen, szintigraphisch hypofunktionellen Knotens erfordert eine weitere Abklärung.

Der Kalzitonspiegel lag unter 2 pg/ml. Ein medulläres Karzinom kann somit ausgeschlossen werden.

Eine ultraschallgezielte Feinnadelpunktion des Knotens wurde durchgeführt und ergab hyperplastisches, teilweise regressiv abgeändertes Schilddrüsenmaterial (Abbildung 4).

**Abbildung 4:** Zytologischer Befund: Es zeigen sich hyperplastische, teilweise regressiv abgeänderte Schilddrüsenzellen. Kein Hinweis auf Malignität, Dignitätsgruppe A bzw. Gruppe II nach Bethesda.

Dieser Befund entspricht der Dignitätsgruppe A der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie [4] und der Gruppe II nach Bethesda [5] (Tabelle 2). Es besteht somit eine Malignitätswahrscheinlichkeit von < 3 %. Eine Operation ist nicht indiziert, das weitere Management besteht in sonographischen Verlaufskontrollen.

Literatur:

1. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-nodules/>
2. Hegedüs L. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004; 351: 1764–71.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules. and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1–133.
4. Koperek O, Lax S, Pokieser W, Kaserer K. Empfehlungen für die Beurteilung und Befunderstellung in der Schilddrüsenzytologie. J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8: 74–7.
5. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132: 658–65.

Korrespondenzadresse:

Dr. Wolfgang Buchinger
 Institut für Schilddrüsendiagnostik und Nuklearmedizin
 Gleisdorf
 A-8200 Gleisdorf, Businesspark 2
 E-mail: buchinger@hormon.org

Mitteilungen der Austrian Neuroendocrine Tumor Society (ANETS)

Wir dürfen Sie herzlich im Namen der Austrian Neuroendocrine Tumor Society (ANETS) zur **1. Jahrestagung am 23. September 2016** in das Crowne Plaza Salzburg einladen. Für ANETS-Mitglieder beginnt die Generalversammlung um 12.30 Uhr; das wissenschaftliche Programm beginnt um 14.00 Uhr.

Postgraduate Course (14–15.30 Uhr)

NET Chat Oncology – aktuelle Therapierichtlinien an Hand von Kasuistiken mit IPSEN-Preisverleihung

Scientific Program (16–17.30 Uhr)

Endoskopische Guidelines für Diagnose und Therapie von GEP-NET

„State of the art“ – Nuklearmedizin: Blick über den Teller-
rand hinaus

Die Veranstaltung ist frei zugänglich und DFP approbiert.

Wir freuen uns auf Ihr Kommen!

Patrizia K. Kump
Generalsekretärin

Rainer W. Lipp
Präsident



EINLADUNG

NET Chat „Oncology“
23.09.2016 · 14:00 – 15:30 Uhr
Salzburg

Kasuistikeinreichung
1.-3. Platz je 500 EUR
Journalveröffentlichung

ANETS AUSTRIAN
NEUROENDOCRINE
TUMOR SOCIETY

Falls Sie Mitglied der Gesellschaft werden wollen, können Sie sich über die ANETS-Homepage (www.anets.at) anmelden. Mitgliedsbeiträge können unter IBAN: AT 855600020953031010, Landeshypothekenbank Steiermark eingezahlt werden.

Meine Schilddrüse und ich



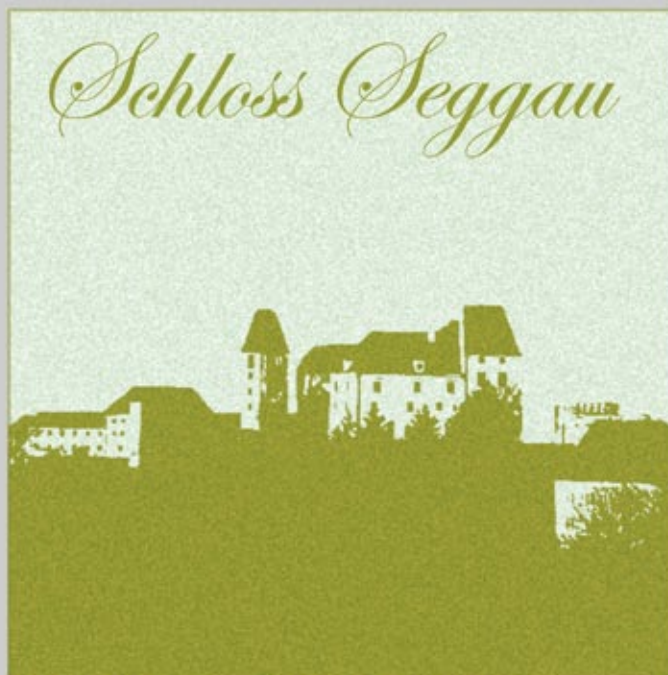
Der Ratgeber für ein gutes Miteinander

Von Wolfgang Buchinger
und Georg Zettinig

Erschienen 2014 bei Facultas / Maudrich, 1. Auflage
232 Seiten, ISBN: 978-3-85175-940-2
Preis: Euro 19,90 (AT)

Schilddrüsenerkrankungen sind heutzutage ein Volksleiden. Fast jeder Zweite ist im Laufe seines Lebens von einer Schilddrüsenerkrankung persönlich betroffen. In dieser Situation ist seriöse Information gefragt. Dr. Wolfgang Buchinger und Univ.-Doz. Dr. Georg Zettinig betreuen seit vielen Jahren nahezu ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen und kennen ihre Fragen. In diesem Buch finden sie Antworten: schnell und verständlich vermittelt. Das Buch ist so aufgebaut, dass ein Einstieg in jedes Kapitel möglich ist. Inhalt: Symptome, Diagnose und Behandlung bei Über- und Unterfunktion, Kropf, Krebs und Autoimmunerkrankungen – übersichtlich aufbereitet. Infos zu Schilddrüse und Ernährung. Schwerpunkt: Frauengesundheit/Kinderwunsch. Antworten auf zahlreich gestellte Fragen von Patienten. Empfohlen von der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft.

6. Klinische Endokrinologie_Intensivkurs



24. – 26. November 2016

Geleitet und organisiert von

Alois Gessl, Wien
Siegfried Schwarz, Innsbruck
Vinzenz Stepan, Graz

unter Patronanz der
ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR
ENDOKRINOLOGIE UND
STOFFWECHSEL

VORPROGRAMM HALS_SONOGRAFIE_KURS
für Fortgeschrittene, veranstaltet vom AK Kopf Hals der Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM)

Mittwoch, 23. 11. 2016

ab 14:30 Registrierung

15:00 Vorträge und praktische Hals-/SD-Sonografie-Übungen

Donnerstag, 24. 11. 2016

09:00 bis 12:30 Vorträge und praktische Übungen SD Feinnadelpunktion

Buchinger – Dobnig – Gessl – Meng – Zettinig

HAUPTPROGRAMM ENDOKRINOLOGIE_KURS

Donnerstag, 24. 11. 2016

12:00 Ankunft, Registrierung, Lunch

14:00 Vorträge

- Therapeutische Aspekte der Spätkomplikationen bei DM T. Pieber

- SOPs für endokrinologische Diagnostik

1. Calcitonin - 2. Diabetes insipidus (Durstversuch) -
3. Hyperaldosteronismus - 4. Hungerversuch - 5. sek. Hypertonie -
6. Cushing - 7. PCO - 8. Inulinhypoglykämie-Test
1. Gessl - 2. Krebs - 3. Fitz - 4. Krebs - 5. Stepan -
6. Luger - 7. Obermayer-Pietsch - 8. Luger

- Genetische Untersuchungen bei endokrinen Erkrankungen:

- Familiäres Phäochromocytom O. Haas
- Adrenogenitales Syndrom S. Baumgartner-Parzer

- Bildgebung endokrinologischer Organe, abs. d. Schilddrüse A. Becherer

- Anästhesiologische Aspekte von endokrinen Erkrankungen M. Niederle

Freitag, 25. 11. 2016

- FRAGESTUNDE: TeilnehmerInnen präsentieren endokrinologische Fälle

Moderation: M. Krebs

- Interdisziplinäre Therapie von medullärem SD-Carcinom C. Scheuba

- Fertilitätsprotektion bei Tumorpatientinnen K. Winkler-Crepaz

- Die Transitionsambulanz K. Kapelari

- DM2: Moderne therapeutische Möglichkeiten (GLP1, SGLT2) T. Wäschler

- Interessante endokrinologische Syndrome, z.B. FIPA, DICER S. Schwarz

- Prä- u. postop Management von endokrinologischen Patientinnen

1. totale Thyroidektomie - 2. Nebenschilddrüsen-OP -
3. Hypophysen-OPs - 4. Adrenalectomie -
5. Phäochromocytom u. NETs

T. Scheuba - 2. Gessl - 3. Luger - 4. Luger - 5. Stepan

- Hilfe mein Patient hat Hyponatriämie C. Schwarz

- Wachstumshormon-Therapie im Erwachsenenalter C. Stiegler

- Radiojod-Therapie bei benignen SD-Veränderungen R. Lipp

- Moderne lipidologische Therapien H. Sourij

- Kaminesgespräch: Vom Sterben in Würde K. Loewit

Samstag, 26. 11. 2016

- Medikamentöse Therapien von Cushing-Syndrom G. Vila

- Hypophysen-Inzidentalome - Was ist zu tun? A. Luger

- Orphan-Diseases - T. Stulnig

- Nebennierenrindeninsuffizienz: Behandlung und Beratung M. Krebs

12:40 Kursende, Verabschiedung, Fototermin, Lunch, Check-out an der Rezeption, Heimfahrt

Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft / Austrian Thyroid Association

Schilddrüsendialog Seefeld, 17. bis 19. März 2016



Schilddrüsendialog 2016 – Mittagssymposium: Vorsitz: Dr. Wolfgang Buchinger und Univ.-Prof. Dr. Gerhard Wolf. Diskutanten (v. l.): Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Hermann, Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander Becherer, Univ.-Prof. Dr. Klaus Kaserer, Ass.-Prof. Dr. Philipp Riss, Univ.-Prof. Dr. Christian Scheuba

Die Österreichische Schilddrüsengesellschaft veranstaltete vom 17. bis 19.03.2016 den „Schilddrüsendialog Seefeld 2016“. Die Veranstaltung war mit 188 Teilnehmerinnen und Teilnehmern sehr gut besucht. Unter anderen Schilddrüsenthemen wurde neben einer Sitzung über den Nervus laryngeus recurrens und einer Sitzung, in der über die in Österreich und Deutschland im Vergleich zum übrigen Europa wesentlich höhere Operationsfrequenz bei Schilddrüsenknoten diskutiert wurde, in einem Mittagssymposium von Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Graz, eine neue Methode zur Behandlung von Schilddrüsenknoten vorgestellt: die **Radiofrequenzablation (RFA) von Schilddrüsenknoten und -zysten**.

Nach dieser Vorstellung der Methode haben ausgewiesene Experten dieses neue Behandlungsverfahren unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Gerhard Wolf und Dr. Wolfgang Buchinger in Form eines interdisziplinären Panels diskutiert (siehe Abbildung).

Ich möchte den Vortrag von Prof. Dobnig über die RFA und das Ergebnis der anschließenden Podiumsdiskussion zusammenfassen:

■ Radiofrequenzablation von Schilddrüsenknoten und -zysten (H. Dobnig)

Hintergrund

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist in vielen Fachdisziplinen bei anderen Organen eine etablierte Methode. Radiowellen erlauben es, lokal sehr umschriebene Thermonekrosen zu setzen. Das Gewebe wird anschließend spontan resorbiert. Dadurch wird die Raumforderung deutlich kleiner und bindegewebig transformiert. 2002 wurde die erste RFA einer Schild-

drüse durchgeführt. Mittlerweile sind mehr als ein Dutzend Studien publiziert, die meisten davon seit 2012.

Durchführung

Die RFA wird unter lokaler Anästhesie durchgeführt. Die Gutartigkeit des Knotens muss zuvor sichergestellt sein, in der Regel mittels einer zweimaligen Punktion mit einem benignen zytologischen Befund. Der Eingriff dauert je nach Knotengröße 15 bis 45 Minuten. In einer Sitzung können auch mehrere Knoten oder Zysten behandelt werden. Die meisten behandelten Knoten haben ein Volumen zwischen 5 und 30 ml, können solide oder auch zystisch sein.

Datenlage

Alle Studien zeigen einen deutlichen Rückgang des Knotenvolumens: Die durchschnittliche Schrumpfung beträgt nach 3 Monaten 50 %, nach 6 Monaten 65 % und nach 12 Monaten 80 %. Ebenfalls einheitlich zeigen alle Studien mit dem Volumsrückgang eine parallele Verbesserung der lokalen Symptomatik und des so genannten „cosmetic scores“. Verlaufsstudien über 2 bis 4 Jahre weisen langfristig konstante Ergebnisse auf. In 5 % der Knoten wird ein erneutes Wachstum festgestellt, welches von einem unterbehandelten Knotenareal seinen Ursprung nimmt.

Nachteile und Vorteile der RFA

Die behandelten Knoten bilden sich nur langsam im Laufe von Wochen bis Monaten zurück. Es besteht keine Möglichkeit einer histologischen Diagnose – eine qualitativ gute, also gezielte, zweimalige Feinnadelpunktion ist daher Grundvoraussetzung für die Durchführung einer RFA. Demgegenüber stehen die Vorteile, dass weder ein stationärer Aufenthalt noch eine Vollnarkose notwendig sind und keine Narbe entsteht. Nach der RFA bleibt die spontane Schilddrüsenfunktion erhalten, eine nachfolgende Thyroxinmedikation ist nicht notwendig.

Komplikationen

Die Komplikationsrate ist allgemein gering. Größere (z. B. transiente Rekurrensparese, Knotenriss) oder kleinere Komplikationen (z. B. Hämatom, Schmerzen, Übelkeit) sind in der Regel spontan reversibel und treten entsprechend einer großen multizentrischen Studie in 1,4 % bzw. in 1,9 % auf. Extrem selten musste ein Knotenriss drainiert werden.

Indikationen und Kontraindikationen

- Benigne Knoten- oder Zystenbildungen, die eine lokale oder kosmetische Symptomatik verursachen, wenn eine Operation kontraindiziert oder von der Patientin/dem Patienten nicht erwünscht ist.
- Autonome Adenome (dekompensiert oder auch kompensiert), wenn eine Radiojodtherapie oder Operation kontraindiziert oder nicht erwünscht ist.

Kontraindiziert ist die RFA bei Patienten mit follikulären Neoplasien oder malignen zytologischen Befunden. Eine RFA sollte nicht durchgeführt werden, wenn auch ein erfolgreicher Eingriff kein zufriedenstellendes Endergebnis erwarten lässt. Selten gibt es anatomische / topographische Besonderheiten, die eine relative / absolute Kontraindikation darstellen; so können beispielsweise sehr kaudal gelegene Knoten nicht behandelt werden.

Expertenansichten und Zusammenfassung

In der Podiumsdiskussion wurde die Notwendigkeit einer vorangehend qualitativ guten Diagnostik und Patientenselektion für die RFA betont. Patienten mit großen diffusen und knotigen Strumen stellen eine eindeutige Operationsindikation dar.

Schilddrüsenexperten, die Patienten später bei Kontrollen sehen, die auf diese Weise behandelt wurden, müssen unbedingt über die morphologischen Veränderungen der Knoten nach einer RFA Bescheid wissen, da diese nicht nur schrumpfen, sondern wegen des bindegewebigen Umbaus echoarm und häufig avaskulär sind.

Die Vorträge des „Schilddrüsendialogs Seefeld 2016“ sind auf der Homepage der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft (www.osdg.at) abrufbar.

Die Veranstaltung hat bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern großen Anklang gefunden, der **Schilddrüsendialog Seefeld 2018** wurde schon für den 15. bis 17.03.2018 terminiert. Dazu lade ich Sie schon jetzt sehr herzlich ein.

Die Österreichische Schilddrüsengesellschaft nimmt daher zur Radiofrequenzablation von Schilddrüsenknoten und -zysten wie folgt Stellung:

1. Die Schilddrüsenoperation bzw. Radiojodtherapie stellt derzeit die Standardtherapie bei der Behandlung symptomatischer Knoten/Zysten bzw. autonomer Knotenbildungen dar.
2. Bei Kontraindikation bzw. Ablehnung der Standardtherapie durch den Patienten stellt die Radiofrequenzablation (RFA) von Schilddrüsenknoten eine ambulante Therapieoption mit hoher Effektivität und niedriger Komplikationsrate dar. Die RFA erweitert das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten und erlaubt im gegebenen Fall eine individuelle Therapieplanung.
3. Die RFA bedarf zur Durchführung einer speziellen Ausbildung und auch Einrichtung. Eine teilweise Rückvergütung seitens der Kassen gibt es derzeit entweder nicht oder nur auf sporadischer Basis.

Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Zechmann
(Präsident der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft)

Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM) gegründet

Kunst als Medizin

Eine engagierte Gruppe von Medizinerinnen und Menschen in medizinischen Berufen hat vor Kurzem die ÖGKM gegründet. Die Gruppe glaubt fest an die Interaktion zwischen Kunst und Medizin und lädt alle Interessierten, im Gesundheitswesen tätige (wie Ärzte, Apotheker, Krankenpfleger, Kunsttherapeuten usw.) und Künstler aus allen Richtungen ein, sich in diesem Sinne zu integrieren. Auch Studenten sind willkommen.

Die ÖGKM unterstützt Projekte, die die Interaktion zwischen Medizin und Kunst fördern. Die ÖGKM möchte, dass das uralte Wissen um die heilende Wirkung künstlerischer Tätigkeit einen fest etablierten Platz in allen Ebenen und Richtungen von Kunst und Medizin haben soll und darüber hinaus, dass Kunst als Therapieoption gelehrt und eingesetzt wird.

Die Initiatoren dieser Gesellschaft sind selbst in der Kunstszene aktiv und wollen Ausstellungen, Konzerte, Konferenzen etc. organisieren, und da-

mit den positiven Zusammenhängen zwischen Kunst und Medizin zu einem höheren Bekanntheitsgrad verhelfen. Sie gehören einem Netz von internationalen Organisationen mit ähnlichen Vorstellungen und Zielen an. Professor Dr. Heber Ferraz-Leite ist der Obmann dieser neuen Gesellschaft und erklärt: „*Positive Effekte unseres Schaffens sollen Menschen Kraft und mentale Unterstützung bei der Stärkung von Gesundheit und Wohlbefinden in ihrem Leben geben.*“

www.oegkm.net



Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.

Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 ist einer der wesentlichsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, diese sind bei Diabetespatienten die führende Todesursache. Dementsprechend ist die Kontrolle des kardiovaskulären Risikos ein zentrales Ziel im Management von Diabetes. Bislang konnte jedoch keine überzeugende Evidenz dafür erbracht werden, dass die Blutzuckersenkung zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Tod führt. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie wurden die Effekte des SGLT2-Hemmers Empagliflozin (Jardiance®) auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit jenen einer Standardtherapie verglichen.

Empagliflozin senkt sowohl in Monos als auch in Kombinationstherapie den HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, einschließlich jener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Stadien 2 und 3a. Darüber hinaus ist die Therapie mit dem SGLT2-Hemmer mit einer Reduktion des Körpergewichts und des Blutdrucks assoziiert, ohne dass die Herzfrequenz erhöht wird. Empagliflozin wirkt sich auch günstig auf Marker der arteriellen Steifigkeit und des vaskulären Widerstandes sowie auf viszerale Adipositas, auf Albuminurie und die Harnsäure aus.

Studiendesign

Bei EMPA-REG OUTCOME handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Patienten mit Typ-2-Diabetes 1× tägl. Empagliflozin 10 mg oder 25 mg bzw. Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie erhielten. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt bestand aus Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlichem Myokard-

infarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Insgesamt 7020 Teilnehmer wurden im Rahmen dieser Studie behandelt und deren Daten in die primäre Analyse aufgenommen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,6 und die Beobachtungszeit 3,1 Jahre.

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt trat in den beiden gepoolten Empagliflozin-Gruppen signifikant seltener auf als im Placeboarm (10,5 % vs. 12,1 %; $p < 0,001$). Das bedeutet eine Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos von 14 % unter Empagliflozin. Dieses Ergebnis ist vor allem auf die relative Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 38 % zurückzuführen ($p < 0,001$). Hinsichtlich der beiden anderen Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunktes nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Neben dem Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität verringerte Empagliflozin auch die Gesamtmortalität um 32 % sowie das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 35 %.

Nach 12 Wochen, während derer die Glukose-senkende Therapie unverändert verabreicht worden war, zeigte sich bei den Patienten unter Empagliflozin 10 mg ein um 0,54 % und unter Empagliflozin 25 mg um 0,6 % niedrigerer HbA_{1c}-Wert als bei Patienten unter Standardtherapie. Nach 206 Wochen betrug die Differenz immer noch 0,24 % respektive 0,36 % zugunsten Empagliflozin.

Konklusion

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko durch die Behandlung mit Empagliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu Placebo einem geringeren Risiko, den zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen, ausgesetzt sind und eine signifikant reduzierte Mortalität aufweisen.

Fachkurzinformation siehe Seite 15.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Kommentare der Experten

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Vorstand der 3. Med. Abt. mit Kardiologie im Wilhelminenspital, Wien:

Zum ersten Mal ist es durch den Einsatz eines oralen Antidiabetikums in einem adäquaten Studiendesigns (EMPA-REG OUTCOME-Studie) gelungen, die kardiovaskuläre Mortalität signifikant zu senken. Dieses erfolgreiche Wirkprinzip (Empagliflozin) sollte Anlass sein, die therapeutischen Überlegungen bei Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko entsprechend anzupassen. Eine Bestätigung der Studienergebnisse durch „real-world“ Daten ist wünschenswert.

Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Leitung Fachbereich Diabetes der WGKK Hanuschkrankenhaus,

1. Med. Abteilung:

EMPA REG OUTCOME ist aus diabetologischer Sicht definitiv eine Landmark-Studie, die sich in einer Veränderung der Behandlungsleitlinien niederschlagen wird. Erstmals hat ein antidiabetisches Therapieprinzip, offenbar unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt, eine klare und deutliche Senkung nicht nur kardiovaskulärer Endpunkte, sondern auch der Gesamtmortalität bewirkt. Damit hat Empagliflozin meines Erachtens ein klares Alleinstellungsmerkmal unter den verfügbaren antidiabetischen Therapien und sollte zumindest für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Standardtherapie nach Metformin gesehen werden.

NEU in RE2 bei
Typ-2-Diabetes

Der einzige SGLT-2-Hemmer in der hellgelben Box (RE2)

Frei kombinierbar mit allen
oralen Antidiabetika inklusive
DPP4-Hemmer, sowie Insulin.



Jardiance®
(Empagliflozin)



Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)



EMPA-REG
OUTCOME®

Fallbeispiel Depression & Diabetes mellitus

C. Francesconi

■ Einleitung

Bekanntermaßen haben Diabetes und Depression wechselseitigen Einfluss aufeinander. Über die Wertigkeit der Einflussnahme wird derzeit noch kontroversiell diskutiert, ebenso über die Frage, welche der beiden Erkrankungen kausal und welche als sekundär zu bewerten ist.

Als pathogenetischen Ansatz gibt es die Überlegung, dass verstärkte und prolongierte Gegenregulation im Rahmen von Stresssituationen sowie veränderte Glukoseutilisation zentral und peripher ein biologischer Link zwischen Diabetes und Depression sein könnten. Einen weiteren Link, besonders in Bezug auf Komplikationen, könnten erhöhte Entzündungsparameter wie IL-1, IL-6, TNF- α , Interferon (IFN- α) darstellen.

Fakt ist, dass Diabetiker ein 1,5–2fach erhöhtes Risiko haben, eine Depression zu entwickeln und andererseits Menschen mit Diabetes, die an einer Depression leiden, einem wesentlich höheren Risiko ausgesetzt sind, Komplikationen zu entwickeln.

Daher ist gerade bei Menschen mit Diabetes die frühzeitige Diagnosestellung einer zusätzlich vorhandenen Depression sowie eine adäquate Therapie derselben sehr wichtig. Rezente Studiendaten belegen, dass eine eingeschränkte Kooperation des Patienten im Sinne von Selbstkontrolle, aber auch Medikamenteneinnahme bis hin zu Lebensstiländerungen (Ernährung und Bewegung) bei gleichzeitig bestehender Depression nicht nur häufiger bestehen, sondern auch ohne adäquate Therapie derselben kaum zu ändern sind, da der Antrieb des Patienten für diese doch zahlreichen Anforderungen nicht vorhanden ist. Die eigentliche Herausforderung ist daher die möglichst frühzeitige Diagnosestellung einer Depression.

Bereits die Tatsache, dass ein Patient einen Diabetes hat, sollte aus vorher Gesagtem also eine erhöhte Aufmerksamkeit für diese Thematik bewirken. Anhand von nur zwei Fragen lässt sich das Potential eines Patienten für eine Depression recht gut erkennen:

- Macht Ihnen in den letzten Monaten nichts so richtig Freude?
- Fehlt Ihnen in den letzten Monaten der Antrieb, Dinge zu tun, die Ihnen früher Freude bereitet haben?

■ Fallbeispiel

Patient H., 47 Jahre alt, seit mehr als 25 Jahren Typ-1-Diabetiker und als solcher mit einer funktionellen Insulintherapie behandelt, wurde zur Stoffwechselrehabilitation in der SKA-RZ Alland zur Verbesserung der Stoffwechselsituation und Reduktion der Hypoglykämierate aufgenommen.

Bei der Aufnahme lag der HbA_{1c} bei 8,7 %. Schon nach den ersten Schulungseinheiten in der ersten Aufenthaltswoche war klar, dass die Problematik des Patienten nicht im Bereich der Insulinsubstitutionsalgorithmen, die im Wesentlichen den individuellen Erfordernissen entsprachen, oder im Wissen um die Anwendung derselben lag, sondern im Bereich der persönlichen Bereitschaft oder besser des Vermögens des Patienten, den erforderlichen Blutzuckerkontrollen und in Folge Korrekturmaßnahmen nachzukommen. Gleiches galt für das gehäufte Auftreten von Unterzuckerungen und entsprechende Gegenmaßnahmen im Vorfeld.

In mehreren Gesprächen, die sich vor allem auch auf die Problematik der zu Hause praktizierten Adherence bezogen, wurde relativ schnell klar, dass es vor allem die Eigeninitiative und der Antrieb des Patienten, den Erfordernissen zu entsprechen, waren, die zu wünschen übrig ließen.

Konkret dazu befragt, beklagte der Patient, bereits seit Jahren unter Antriebsstörungen in weiten Bereichen seines Alltags zu leiden. Auslösend sei eine unliebsame berufliche Veränderung zusätzlich zu einer Trennung von seiner Ehefrau gewesen, über die er nie wirklich hinweggekommen wäre.

Nach ausführlichem Aufklärungsgespräch bezüglich des Verdachts auf das Bestehen einer zumindest protrahierten reaktiven Depression wurde dem Patienten eine zumindest vorübergehende medikamentöse Therapie mit Milnacipran zweimal täglich empfohlen.

Bereits nach zwei Wochen Einnahme von insgesamt 100 mg Milnacipran/die am Ende des Aufenthaltes machte sich eine Verbesserung der Mitarbeit des Patienten, basierend auf einer von ihm wahrgenommenen Aufhellung der Stimmungslage in Kombination mit einem gesteigerten Antrieb, bemerkbar. Die Entlassung erfolgte mit unveränderter Dosierung mit der Empfehlung der Einnahme für zumindest 6 Monate.

Als Abschluss sei noch erwähnt, dass eine adäquate Therapie einer Depression bei Diabetes zwar die Bedingungen für eine besser angepasste Mitarbeit des Patienten verbessert, jedoch dennoch keine Evidenz dafür besteht, dass auch unter erfolgreich therapierter Depression die Stoffwechseleinstellung automatisch besser wird.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Claudia Francesconi

SKA-RZ PVA Alland für Stoffwechselerkrankungen

A-2534 Alland

E-mail:

claudia.francesconi@pensionsversicherung.at



Pharma-News

Adhärenz in der Wachstumshormontherapie

Besonders im Rahmen von Therapien chronischer Erkrankungen, die sich über viele Jahre erstrecken, ist Therapietreue ein essentieller Faktor – nicht nur für den Erfolg der Therapie, sondern sie beeinflusst auch maßgeblich die Kosten für die Gesundheitssysteme.

Schlechte Adhärenz in der Wachstumshormontherapie stellt ein großes und häufig unterschätztes Problem dar und ist verbunden mit verminderter Wachstumsgeschwindigkeit. Frühes Erkennen von Non-Adhärenz ist ein entscheidender Faktor, um Gegensteuerungsmaßnahmen zu ergreifen, damit die Patienten die erwartete Endgröße erreichen können [1].

Das neue Easypod™-System ist ein innovatives Injektionsgerät für die Wachstumshormontherapie mit Saizen® – mit dem Ziel, die Patienten in der Adhärenz zu unterstützen. Zusätzlich stellt es den Ärzten wichtige Informationen, die bei Entscheidungen für ihre Patienten im Hinblick auf ein verbessertes Behandlungsergebnis zu berücksichtigen sind, zur Verfügung.

Das neue Easypod™-System speichert Dosis und Zeitpunkt automatisch, um ausgelassene oder partiell verabreichte Injektionen auf einen Blick zu erfassen.

easypod™-connect ist eine Software, die entwickelt wurde, um Informationen zur Therapietreue bei der Verwendung des easypod™, mit einem Transmitter und drahtloser Verbindung auf eine gesicherte Online-Datenbank zu übertragen und Analysen der Adhärenz-Daten zu ermöglichen – egal ob von zuhause oder während des Arztbesuches – ganz ohne PIN-Code.



Einfach

- Durchführung über Menü zur Injektion in 3 Schritten
- Hautsensoren stellen die korrekte Injektion sicher
- elektronische Aufzeichnung jeder Injektion und Dosis, da diese Aufzeichnung Ärzten und Patienten hilft, die Behandlung effektiver nachzuverfolgen

Zuverlässig

- Dosis ist elektronisch gespeichert und muss nicht täglich neu eingestellt werden
- Automatisches Dosisprotokoll für die Übersicht der verabreichten Dosierungen
- Adhärenz-Monitoring durch Speicherung der verabreichten oder ausgelassenen Injektionen

Komfortabel

- Versteckte Nadel & 3 unterschiedliche Nadeltypen
- Akustische und visuelle Signale
- Adhärenz-Übersicht grafisch dargestellt



Besonders zu Beginn der Therapie, aber auch im Verlauf der gesamten Behandlungsdauer mit Wachstumshormon können immer wieder Fragen von Eltern

und/oder Patienten auftreten. Das „einfach-wachsen-Patientenservice“ ist für Arzt und Patient ein kostenfreies Service von Merck Serono. Es besteht aus speziell geschultem diplomierten Gesundheits- und Krankenpflegepersonal, das die Patienten zu Hause besucht und sie auf die sachgerechte Handhabung der Applikationssysteme und Saizen® einschult. Sie motivieren die Patienten, wenn diese Probleme mit der kontinuierlichen Weiterführung der Therapie haben und unterstützen bei Handhabungsproblemen.

Merck wurde mit dem „2015 European Frost & Sullivan Human Growth Hormone Competitive Strategy Innovation and Leadership Award“ ausgezeichnet, weil es die Therapietreue der Patienten mit seiner Applikationshilfe Easypod™ in der Therapie mit humanen Wachstumshormonen fördert [2].

„Der easypod ist mit seiner Single-Touch-, Soft-Push-Technologie benutzerfreundlich; das wichtigste Merkmal ist jedoch die elektronische Aufzeichnung jeder Injektion und Dosis, da diese Aufzeichnung Ärzten und Patienten hilft, die Behandlung effektiver nachzuverfolgen.“ (Tonya Fowler, Direktor bei Frost & Sullivan)

Literatur:

1. Bozzola M. et al. Adherence to growth hormone therapy: a practical approach. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 331–5.
2. [http://news.merck.de/N/0/C4CDB52C42034C70C1257EE6007B7BD8/\\$File/Merck_FS_Award_2015_DE.pdf](http://news.merck.de/N/0/C4CDB52C42034C70C1257EE6007B7BD8/$File/Merck_FS_Award_2015_DE.pdf)

Weitere Information:

Michaela Waldherr

Merck Ges.m.b.H.

A-1147 Wien, Zimlagasse 5

E-mail:

michaela.waldherr@merckgroup.com

Aktuelles: Insulinsubstitution mit Toujeo® (Insulin glargin U300) bei geriatrischen Patienten mit Typ-2-Diabetes – leitlinienkonform und praxisorientiert

P. Fasching

Weltweite Alterung der Bevölkerung bringt große Herausforderungen für das Gesundheitswesen: Multimorbidität mit Polypharmazie, Bedarf an entsprechenden Gesundheitseinrichtungen und geschulten Fachkräften, engmaschige Betreuung und Mehrbelastung für die Angehörigen, zunehmende Gebrechlichkeit und Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen. Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei älteren Menschen. Rund ein Viertel der Bevölkerung über dem 70. Lebensjahr leidet an einem manifesten Typ-2-Diabetes [1], für einen großen Anteil dieser Population (30–50 %) ist eine Insulinsubstitution indiziert. Für den aktiven älteren Diabetiker werden ähnliche HbA_{1c}-Werte angestrebt wie für jüngere Patienten. Bei Multimorbidität müssen die Therapieziele jedoch an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden.

Im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen weist die geriatrische Population mit Typ-2-Diabetes

- deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko [2, 3].
- erhöhte Mortalität [2, 4] sowie
- mehr notfallbedingte Krankenhausaufenthalte auf [5].

Darüber hinaus sind ältere Menschen durch die Symptome der Hyperglykämie (Polyurie, Exsikkose, Schwäche, Infektneigung), manifesten diabetischen Spätkomplikationen und häufigen Komorbiditäten besonders gefährdet.

■ Therapieziele und Krankheitsmanagement

Ein Therapieplan ist komplex und soll altersassoziierte funktionelle und kognitive Einschränkungen, Arzneimittel-

nebenwirkungen und -interaktionen sowie vor allem die individuellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigen. Im Vordergrund stehen dabei:

- Schutz vor metabolischen Entgleisungen
- Erhalt der bestmöglichen Lebensqualität
- Herauszögern mikro- und makrovasculärer Spätkomplikationen
- Günstige Beeinflussung geriatrischer Symptomenkomplexe

Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie gilt eine den Bedürfnissen angepasste Diabetikerschulung mit Einbeziehung der Angehörigen und Betreuungspersonen. Regelmäßige körperliche Aktivität und Krafttraining (wenn nicht kontraindiziert) ist bis ins höchste Alter gesundheitsfördernd, aber aufgrund physischer Limitationen im Alter häufig

nicht im Alltag umsetzbar [6]. Ältere Menschen benötigen aufgrund der anabolen Resistenz und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Sarkopenie einen erhöhten Proteinanteil (1–1,5 g/kg/KG pro Tag), vor allem wenn sie körperliches Training (Muskelkräftigung) durchführen und sofern keine höhergradige Niereninsuffizienz vorliegt [7]. Zudem ist die Überwachung der Zufuhr von Vitaminen (besonders Vitamin D), Kalzium und Spurenelementen wichtig.

Für die Therapieentscheidung ist die Durchführung eines geriatrischen Assessments [8] – siehe Tabelle 1 – hilfreich.

Die Wahl der antidiabetischen Therapieform für den älteren Patienten beruht auf Leitlinienempfehlungen, dem glykämischen Status, der Berücksichtigung von Arzneimittelnebenwirkungen, -interaktionen und -kontraindikationen. Zu beachten sind die altersassoziierte Reduktion der Nierenfunktion, funktioneller Zustand des Verdauungsapparates und das erhöhte Hypoglykämierisiko mit oft unspezifischer Symptomatik (Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit, Stürze) [9].

Die Blutzuckerselbstkontrolle bzw. die Kontrolle durch die betreuenden Personen ist für die Therapieanpassung vor allem wegen des Hypoglykämierisikos von großer Bedeutung. Für aktive ältere Diabetiker gilt, ähnlich wie für jüngere Patienten, ein HbA_{1c}-Zielwert von < 7 % [10].

■ Insulintherapie

Aufgrund von Limitierungen beim Einsatz der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika, sowie eines klinisch relevanten Insulinmangels ist bei betagten Personen mit Diabetes mellitus häufig der Beginn einer Insulintherapie ge-

Tabelle 1: Funktionszustand geriatrischer Patienten mit Diabetes (mod. nach [8])

Kalendarisch Ältere, wenig Komorbidität, keine funktionellen Einschränkungen, gute Kompensationsmöglichkeiten HbA _{1c} 6,5–7,5 %	„Go-Go“
Multimorbidität, funktionelle Einschränkungen, Vorliegen geriatrischer Symptome, geriatrisches Assessment empfehlenswert HbA _{1c} 7–8 %	„Slow-Go“
Vorliegen von Erkrankungen mit limierter Lebensprognose, ausgeprägte funktionelle Einschränkungen, Vorliegen von geriatrischen Symptomen HbA _{1c} 8–8,5 % Symptomkontrolle und Lebensqualität im Vordergrund	„No-Go“

boten, vor allem wenn eine chronische Glukosurie sowie ein ungewollter Gewichtsverlust auftreten. Speziell geriatrische Menschen mit Diabetes haben häufig schon initial ein nahezu normales Körpergewicht bzw. sogar Untergewicht infolge eines katabolen Stoffwechsels auf Basis eines relativen Insulinmangels.

Eine chronische Erhöhung der Nüchternglukosewerte über 150 mg/dl bzw. der postprandialen Werte über 300 mg/dl erfordert jedenfalls eine Therapieintensivierung bzw. Therapieumstellung (z. B. Beginn einer Insulintherapie), da mit manifester Glukosurie und entgleister Hyperglykämie Dehydrierung, Infektionen sowie eine Verschlechterung der Kognition und Kachexie verbunden sind [11].

Die Insulintherapie sollte individuell auf die Bedürfnisse und Möglichkeiten des Patienten und seines sozialen Umfeldes abgestimmt werden. Meist empfiehlt sich ein möglichst einfaches und weitgehend sicheres Therapieregime. Als einfachste Therapieform gilt die Ergänzung der Behandlung mit oralen Antidiabetika durch ein langwirksames Insulin, bekannt als **Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT)**. Klinische Studien konnten zeigen, dass diese Form der Insulintherapie beim Typ-2-Diabetiker effektiv ist und ein geringes Hypoglykämierisiko birgt [12, 13]. Zu erwähnen ist die Wichtigkeit der fortlaufenden kritischen Betrachtung eingesetzter oraler Antidiabetika hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses; spätestens mit Insulin-Einsatz sollen die nicht ausreichend wirkenden Tabletten abgesetzt werden.

Auf Grund seiner 15-jährigen Erfahrung und breitem Einsatz hat sich Insulin glargin (Lantus®) in dieser Insulinopie als Goldstandard etabliert:

1. gute Kombinierbarkeit mit allen oralen Antidiabetika und mit den meisten GLP-1 Rezeptoragonisten,
2. einfache Gabe (1× täglich) und einfache Überwachung (1× tägliche Bestimmung des Nüchternblutzuckers),
3. Dosisanpassung in kleinen Schritten (um 1–2 Einheiten anhand des Nüchternblutzuckers individuell 1 oder 2mal wöchentlich),
4. alterstaugliche Fertigspritzen zum Einmalgebrauch (SoloStar®).

Tabelle 2: HbA_{1c}-Zielerreichung ohne Hypoglykämien bei Patienten ≥ 65 Jahren im EDITION-Studienprogramm (mod. nach [24])

Studienteilnehmer ohne bestätigte (BZ ≤ 70 mg/dL) oder schwere Hypoglykämie und:	Studienteilnehmer ohne nächtliche Hypoglykämien (00:00–05:59 h)		RR (95 % KI)	P-Wert
	Teilnehmer (%) Toujeo (n = 326)	Teilnehmer (%) Lantus (n = 329)		
HbA _{1c} < 7,0 %	25,5	17,3	1,55 (1,16, 2,50)	0,003
HbA _{1c} > 7,5 %	38,3	27,1	1,46 (1,17, 1,82)	0,001
HbA _{1c} -Senkung vs. Studienbeginn ≥ 0,5 %	42,3	31,9	1,31 (1,07, 1,60)	0,007

BZ = Blutzucker; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall

BOT ermöglicht die Umsetzbarkeit im Alltag, wie auch die Insulinverabreichung durch mobile Hilfsdienste, Patientenangehörige oder Betreuungspersonen.

■ Erfahrungen mit dem neuen Basalinsulin Toujeo® (Insulin glargin U300) bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes

Das neue Basalinsulin Toujeo® hat eine dreifach höhere Konzentration als Insulin glargin U100 (Lantus®) und damit ein geringeres Injektionsvolumen. Nach der subkutanen Injektion bildet Insulin glargin U300 ein kompakteres Depot mit einer reduzierten Oberfläche [14, 15]. Daraus resultiert eine im Vergleich zu U100 langsamere und länger anhaltende Insulinfreisetzung sowie ein Wirkprofil über mehr als 24 Stunden [14–17] mit sehr stabilen Wirkprofilen im Tagesverlauf [18]. Die Produkteigenschaften wurden im Vergleich mit Lantus (Insulin glargin U100) an 2.496 Patienten mit Typ-2-Diabetes im klinischen Studienprogramm der Phase III (EDITION 1 [19], EDITION 2 [20] und EDITION 3 [21]) untersucht. Dabei demonstriert Toujeo®:

- schnelle und nachhaltige gute Blutzuckereinstellung
- geringeres Hypoglykämierisiko vs. Lantus®
- bessere Körpergewichtskontrolle vs. Lantus®
- flexibleres Spritzzeitfenster von ± 3 Stunden
- einfache, schnelle, zuverlässige und anwenderfreundliche Injektion mit verbessertem Insulinpen SoloStar® [22]

Mit dem neuen Insulinpen ist der für Injektionen nötige Kraftaufwand geringer als bei anderen Fertigspritzern [23] und die Haltezeit beträgt nur noch fünf Sekunden [22].

Die rezente Meta-Analyse [24] der o.a. EDITION-Studien analysierte die Ergebnisse für die Altersgruppe +65 J. (n = 662 von insgesamt 2.496, 26 %) und bestätigte die Allgemeingültigkeit bezogen auf das gesamte Patientengut:

- Vergleichbare Blutzucker/HbA_{1c}-Reduktion von Toujeo® vs. Lantus®
- Herabgesetzte Häufigkeit der nächtlichen bestätigten (BZ < 70 mg/dL) und/oder schweren (erforderliche Fremdhilfe) Hypoglykämien unabhängig von der Definition (6 oder 8 Stunden)
- Signifikant mehr Patienten erreichen die erwünschte HbA_{1c}-Besserung ohne Hypoglykämie in der Toujeo®-Gruppe (Tabelle 2).

■ Fazit

Eine BOT stellt den logischen Einstieg in die Insulintherapie bei geriatrischen Patienten dar und ist eine gute Alternative zur Polypharmakotherapie mit multiplen OAD. Mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften im Vergleich zum bisherigen Standardinsulin Lantus® zeigt das neue Basalinsulin glargin U300 (Toujeo®) klinischen Nutzen im Sinne des reduzierten Hypoglykämie-Risikos, größerer Flexibilität in der Insulingabe und noch leichtere Insulininjektion durch verbesserten Insulinpen SoloStar®.

Literatur:

1. Rathmann W et al. Trends in outpatient prescription drug costs in diabetic patients in Germany, 1994–2004. *Diabetes Care* 2007; 30: 848–53.

2. Bethel MA et al. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. Arch Intern Med 2007; 167: 921–7.
3. Kirkman MS et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012; 35: 2650–64.
4. Stepka M et al. Hypoglycemia: a major problem in the management of diabetes in the elderly. Aging 1993; 5: 117–21.
5. Kagansky N et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. Arch Intern Med 2003; 163: 1825–9.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines, CJD 2013; 37: Suppl. 1.
7. Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. J Am Coll Nutr 2004; 23 (6 Suppl): 601S–609S.
8. Zeyfang A, Wernecke J. Insulintherapie bei multimorbiden geriatrischen Patienten Diabetologe 2014; 10: 482–5.
9. Bremer JP et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1513–7.
10. Huber J, Smeikal P, Lechleitner M, Fasching P. Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus. Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft 2016. Wien Klin Wochenschr 2016; April (in press).
11. Abbatecola AM et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. Neurology 2006; 67: 235–40.
12. Bretzel RG et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes

- on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1073–84.
13. Holman RR et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007; 357: 1716–30.
14. Toujeo® Fachinformation, Stand Dezember 2015.
15. Owens DR et al. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? Diabetes Metab Res Rev 2014; 30: 104–19.
16. Shiramoto M 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.
17. Becker RH 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.
18. Becker RH et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. Diab Obes Metab 2015; 17: 261–7.
19. Riddle MC et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 835–42.
20. Yki-Järvinen H et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and

- oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 1142–9.
21. Bolli GB et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–94.
22. Toujeo® SoloStar® Gebrauchsinformation, Stand April 2015.
23. Klonoff D et al. Accuracy and Injection Force of the Gla-300 Injection Device Compared With Other Commercialized Disposable Insulin Pens. J Diabetes Sci Technol 2015; 10: 125–30.
24. Stella P et al. 51st EASD Annual Meeting 14-18 September 2015; Poster 977.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
5. Med. Abteilung (Endokrinologie,
Rheumatologie, Akutgeriatrie)
Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-mail: peter.fasching@wienkav.at

Mit freundlicher Unterstützung
der Fa. sanofi-aventis GmbH Österreich

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29

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, Jugendlichen und Kindern im Alter 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:** Dezember 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.

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 sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Juli 2015.

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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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 bakterioistatischem Lösungsmittel, das sich in einer Patrone befindet, erhält man eine Konzentration von 5,83 mg / ml. **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. Minderrwuchs 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 Wachstums geschwindigkeit < 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 Tumormaktivität 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 **Liste der sonstigen 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 **Inhaber der Zulassung:** Merck GesmbH, Zimbargasse 5, A-1147 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **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.** **Stand der Information:** April 2015

Toujeo®

Die nächste Generation von Insulin glargin



Geringeres Hypoglykämie-Risiko vs. Lantus® bei Typ-2-Diabetespatienten von Anfang an^{1,2}



Stabileres Wirkprofil vs. Lantus® über 24 Stunden hinaus an Typ-1-Diabetespatienten gezeigt³



RCT-Langzeitdaten zur CV-Sicherheit von Insulin glargin 100 E/ml bei Typ-2-Diabetespatienten^{3,4}



NEU



Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

www.basalinsulin.at

DIE NEUE GENERATION
INSULIN GLARGIN

VON DEN MACHERN
VON LANTUS®

1. EDITION 2: Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–43; 2. Ritzel R et al. *Diabetes Obes Metab* 2015; online publiziert am 30.04.2015; DOI: 10.1111/dom.12485; 3. Toujeo® Fachinformation, Stand Dez. 2015; 4. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28; (Studie durchgeführt mit Lantus® (Insulin glargin 100 Einheiten/ml) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gestörter Nüchternblutglukose (IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (IGT) (12 % der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes, der mit ≤ 1 OAD behandelt wurde (88 % der Patienten); Toujeo® ist nicht zur Behandlung bei Prädiabetes zugelassen).

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:** Dezember 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.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie

II. Sailersymposium Grazer Gerinnungstage für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin



Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



mit Workshops
der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark
in Zusammenarbeit mit der
Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie
Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
Interdisziplinären Gerinnungsrunde Steiermark

16. und 17. Juni 2016
Hörsaalzentrum der Medizinischen Universität Graz

Kongressorganisation:

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary
Ass. Dr. Peter Rief
Klinische Abteilung für Angiologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz

**Fachausstellung/Sponsorbetreuung/
Programmdruck:**

MIA|W Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Freyung 6/3, 1010 Wien
Tel.: (+43/1) 536 63-48, Fax: (+43/1) 535 60 16
E-Mail: maw@media.co.at

Anmeldung: www.azmedinfo.co.at/sailersymposium2016

www.gefaesse.at



saizen®

Einfach wachsen!

Wachstumshormontherapie mit Saizen® und easypod®

- integrierte Hautsensoren
- automatische Dosisanpassung
- 26 verfügbare Sprachen
- Schritt-für-Schritt Anleitung
- automatische Aufzeichnung
- individuelle Komforteinstellungen

Das Saizen® Adhärenz-Konzept

mit dem easypod®-System und persönliche
Schulung sowie Weiterbetreuung zu Hause
durch das **einfach-wachsen-Patientenservice**



MERCK