

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

2/2016

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Offizielles Organ
folgender Gesellschaften



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

Subakute Thyreoiditis de Quervain

G. Zettinig, M. Krebs, W. Buchinger

Vitamin D in der Diskussion

G. Vlotides, E. Wolters, P. R. Mertens, C. Chatzikyrkou

Das pharmakologische Management von Adipositas

H. Toplak

Rubriken

Der Schilddrüsenfall: Vermeintliche Sarkoidose erweist sich als pulmonal metastasiertes papilläres Schilddrüsenkarzinom

W. Zehetner, M. Karik, W. Pokieser, H. Rieger, K. Glaser, S. Mirzaei

Aktuelles: Neues zum Diabetesmanagement in der Schwangerschaft

Aktuelles: Wie soll eine BOT (basalinsulinunterstützte orale Therapie) intensiviert werden?

Aktuelles: Insulin bei Typ-2-Diabetes: Leitlinien empfehlen Ausrichtung der Therapie an den individuellen Bedürfnissen der Patienten

Fallbericht: Typ-2-Diabetes und Depression

Pharma-News

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte
der Insulintherapie!

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Humalog **KwikPen™**
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog **mix 50™ KwikPen™**
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

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

Inhalt

Editorial	33
V. Stepan	
Subakute Thyreoiditis de Quervain	35
G. Zettinig, M. Krebs, W. Buchinger	
Vitamin D in der Diskussion	39
G. Vlotides, E. Wolters, P. R. Mertens, C. Chatzikyrkou	
Das pharmakologische Management von Adipositas	43
H. Toplak	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Vermeintliche Sarkoidose erweist sich als pulmonal metastasiertes papilläres Schilddrüsenkarzinom	46
W. Zehetner, M. Karik, W. Pokieser, H. Rieger, K. Glaser, S. Mirzaei	
Aktuelles	
Neues zum Diabetesmanagement in der Schwangerschaft	48
A. Kautzky-Willer, H. Baminger	
Fallbericht	
Typ-2-Diabetes und Depression	50
P. Hofmann	
Aktuelles	
Wie soll eine BOT (basalinsulinunterstützte orale Therapie) intensiviert werden?	52
P. Fasching	
Insulin bei Typ-2-Diabetes: Leitlinien empfehlen Ausrichtung der Therapie an den individuellen Bedürfnissen der Patienten	55
A. Brugger	
Pharma-News	60
Impressum	54

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



Norditropin® FlexPro® – einfach handlich

**27 Jahre Engagement in der
Wachstumshormon-Therapie:
jetzt und in der Zukunft**



15166 01 HCPEP

Vor Anbruch¹⁾:

Norditropin® FlexPro® bei 2°C – 8°C kühl aufbewahren.
Vor Frost und direktem Licht schützen.

***Nach Anbruch¹⁾:**

Norditropin® FlexPro® entweder

- bis zu 21 Tage nicht über 25°C aufbewahren oder
- bis zu 28 Tage zwischen 2°C – 8°C aufbewahren.

¹⁾ Details siehe Gebrauchsinformation

Fachkurzinformation siehe Seite 45

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen eine weitere Ausgabe unseres Journals mit – so hoffe ich – für Sie spannenden, endokrinologischen Beiträgen zu präsentieren, diesmal auch wieder mit internationaler Beteiligung.

Der vielseitige Schweizer Chirurg und Wissenschaftler Fritz de Quervain (1868 bis 1941) ist nicht nur der Namensgeber der Tendovaginitis stenans de Quervain, sondern auch der uns endokrinologisch Interessierten besser bekannten subakuten Thyreoiditis de Quervain. Im ersten Artikel dieser Ausgabe gibt uns Herr **Doz. Dr. Georg Zettinig** und Kollegen einen sehr schönen Überblick über die subakute Thyreoiditis, die im klinischen Alltag auf Grund ihres variablen Auftretens und Verlaufes oft eine Herausforderung darstellt.

Herr **Prof. Dr. Hermann Toplak** gibt uns einen Überblick über das pharmakologische Management der weltweit stark zunehmenden Erkrankung Adipositas. In diesem Artikel diskutiert er sehr kritisch den zeit- und indikationsgerechten Einsatz dieser zum Teil in Europa noch nicht zugelassenen – Medikamente, die immer nur einen Teil einer multimodalen Therapie darstellen können.

PD Dr. George Vlotides, Dr. Eike Wolters und Kollegen aus Magdeburg hinterfragen sehr kritisch die im April 2014 im *Lancet Diabetes & Endocrinology* erschienene Metaanalyse betreffend den fehlenden Effekt einer Vitamin-D-Supplementation. Die Arbeitsgruppe präsentiert eigene Daten zur Vitamin-D-Versorgung in Sachsen-Anhalt, die von 2009 bis 2012 an 1517 stationären Patienten des Universitätsklinikums Magdeburg bestimmt wurden, zeigt Assoziationen zu unterschiedlichen kardiovaskulären und nephrologischen Parametern und fordert, dass die Vitamin-D-Diskussion weiter gehen muss und prospektive Interventionsstudien dringend gebraucht werden.

Ein spannender Schilddrüsenfall, Neues zum Diabetesmanagement in der Schwangerschaft, eine Kasuistik zu Typ-2-Diabetes und Depression und zwei Berichte zur leitliniengerechten Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes runden die Artikel in dieser Ausgabe ab – ich hoffe, dass für Sie etwas Spannendes dabei ist und wünsche viel Freude beim Lesen.

Sollte Ihr Interesse und Ihre Freude geweckt sein, sich mit den vielseitigen Themen des Faches Endokrinologie und Diabetologie intensiver auseinanderzusetzen zu wollen, würde ich mich freuen, Sie bei dem nun schon zum 6. Mal stattfindenden **Intensivkurs Klinische Endokrinologie** in Seggau von 24. bis 26. November 2016 begrüßen zu dürfen. Nähere Infos finden sie auf Seite 63 in diesem Heft.

Mit besten Grüßen,

Ihr



Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan, MBA
Krankenhaus der Elisabethinen Graz



Doz. Dr. V. Stepan

HUMATROPE®

EINFACH GROSS RAUSKOMMEN!

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

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



ATHMT00065, März 2015;

*Humatrope Fachinformation, April 2014

Fachkurzinformation siehe Seite 45

Subakute Thyreoiditis de Quervain

G. Zettinig¹, M. Krebs^{1, 2}, W. Buchinger³

Kurzfassung: Die subakute Thyreoiditis ist die häufigste Ursache einer schmerzhaften Schilddrüsenerkrankung. Sie ist eine selbstlimitierende, aber gelegentlich rezidivierende, granulomatöse Entzündung der Schilddrüse mit systemischer Beteiligung. Neben dem typischen klinischen Verlauf mit Schmerzen in der Schilddrüsenloge, die bis zum Kiefer und zum Ohr ausstrahlen können, ist charakteristischerweise die Blutsenkungsgeschwindigkeit ausgesprochen hoch. Im Ultraschall zeigen sich typische landkartenartige echoarme Areale im normalen Schilddrüsenparenchym, in der Szintigrafie ist die Speicherung entsprechend dem Ausprägungsgrad der Entzündung vermindert. Die Schilddrüsenfunktionslage folgt dem Muster einer Thyreoiditis: Nach der passagen, durch Zellzerfall ausgelösten Überfunktion normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion wieder, langfristig kann es zu einer Unterfunktion kommen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit Betablockern und Kortison, in leichten Fällen mit nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Schlüsselwörter: Schilddrüse, subakute Thyreoiditis de Quervain, Thyreoiditis

Abstract: Subacute thyroiditis. De Quervain's subacute thyroiditis is a self limiting granulomatous thyroiditis with systemic involvement. The characteristic clinical course includes pain in the swollen thyroid radiating to the jaw or the ears.

Erythrocyte sedimentation rate is very high. Sonography shows irregular hypoechoic or anechoic lesions among the normal thyroid tissue. Scintigraphic uptake is decreased according the inflammatory activity. Thyroid function varies as typically seen in thyroiditis. Transient overfunction due to cell destruction is followed by a normal thyroid function. Thereafter, an underfunction may occur. Treatment is symptomatic with beta-blockers and cortison, in mild course with non steroidal antiphlogistics. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (2): 35–8.**

Keywords: thyroid, de Quervain's subacute thyroiditis, thyroiditis

■ Grundlagen

Die subakute Thyreoiditis de Quervain (SAT) ist eine selbstlimitierende granulomatöse Entzündung der Schilddrüse mit systemischer Beteiligung. Sie ist die häufigste Ursache einer schmerzhaften Thyreoiditis [1–3].

Obwohl ein direkter Virennachweis in Schilddrüsenparenchym von Patienten mit SAT noch nie gelang, sprechen viele Faktoren für eine virale Genese der Erkrankung: Neben dem für virale Erkrankungen typischen klinischen Verlauf (akuter Beginn, systemische Beteiligung, spontane Remission) kommt es bei epidemischen Virusinfektionen zu einem Anstieg der Inzidenz [4]. Bei Patienten mit SAT konnten aus Schilddrüsenparenchym zytopathische Viren kultiviert werden [5] und erhöhte Titer an viralen Antikörpern im Serum nachgewiesen werden [6]. Das Auftreten einer subakuten Thyreoiditis während einer H1N1-Infektion bzw. nach einer H1N1-Impfung [7, 8] wird berichtet und es wird sogar diskutiert, ob die Erkrankung nicht überhaupt eine systemische Erkrankung ist, die neben anderen Organen auch die Schilddrüse betrifft [9]. Neben der viralen Genese ist auch auf die genetische Prädisposition hinzuweisen: 72 % der Patienten mit SAT sind Träger des HLA-B35-Gens [10, 11].

Die Inzidenz wird in einer großen Kohortenstudie [12] mit 4,9 / 100.000 / Jahr angegeben. Die Erkrankung betrifft Frauen häufiger als Männer, der Altersgipfel liegt in der 5. Dekade. Die SAT tritt saisonal gehäuft auf: Zumindest eine Studie berichtet über eine signifikante Häufung im Herbst [13], mehrere weitere Autoren berichten über eine allerdings nicht signifikant erhöhte Inzidenz im Herbst und teilweise auch Frühjahr [11, 14].

Eingelangt am 10.02.16, angenommen nach Review am 13.04.16

Aus der ¹Schilddrüsenpraxis Josefstadt, Wien, ²Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Wien und ³dem Schilddrüseninstitut Gleisdorf

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Georg Zettinig, Schilddrüsenpraxis Josefstadt, A-1080 Wien, Laudongasse 12/8, E-mail: kontakt@schilddruesenpraxis.at, www.schilddruesenpraxis.at

■ Klinischer Verlauf

Durch die granulomatöse Entzündung kommt es zum typischen Verlauf einer Thyreoiditis [1, 2]: Die Gewebsdestruktion führt zu einer passagen, durch Zellzerfall ausgelösten Hyperthyreose, die meist mehrere Wochen andauert. Anschließend tritt gelegentlich eine Hypothyreose auf, die permanent therapiepflichtig sein kann.

Der klinische Verlauf der SAT ist variabel: Das Leitsymptom ist der Schmerz in der Schilddrüsenloge, der bei zwei Drittel der Patienten einseitig auftritt [13], häufig in der Folge auch die Seite wechselt bzw. beidseits auftritt. Dieser strahlt oft bis zum Kiefer, manchmal bis zum Ohr aus. Die betroffenen Lappen sind vergrößert, geschwollen und druckschmerzhaft. Mehr als 20 % der Patienten berichten über eine Erkrankung des oberen Respirationstraktes im Monat, bevor sich die SAT manifestierte. Bei 28 % der Patienten tritt Fieber über 38 °C auf, vereinzelt kommt es zu Arthralgien und Myalgien. Die subakute Thyreoiditis ist daher eine wichtige Differenzialdiagnose des FEO (Fever of unknown origin). Viele Patienten haben vor Diagnosestellung eine Antibiotikatherapie erhalten und oft eine Odyssee hinter sich.

Zusätzlich dazu leidet der Großteil der Patienten an den Symptomen der passagen Hyperthyreose. Das Symptommaximum kann bereits nach 3–4 Tagen erreicht sein. Meist verstärkt sich die Beschwerdesymptomatik allerdings in den ersten ein bis zwei Wochen und dauert dann anschließend mit unterschiedlicher Intensität über ungefähr drei bis sechs Wochen lang an [15]. Manche Patienten klagen monatelang über Schmerzen, manche kommen erst in der euthyreoten oder hypothyreoten Phase zur Abklärung.

■ Diagnose

Bereits die charakteristische Symptomatik sollte an eine subakute Thyreoiditis denken lassen. Diagnostisch wegweisend sind die deutlich erhöhte Blutsenkung, die fehlende Radionuklid Aufnahme in der Schilddrüsenszintigrafie sowie das typi-

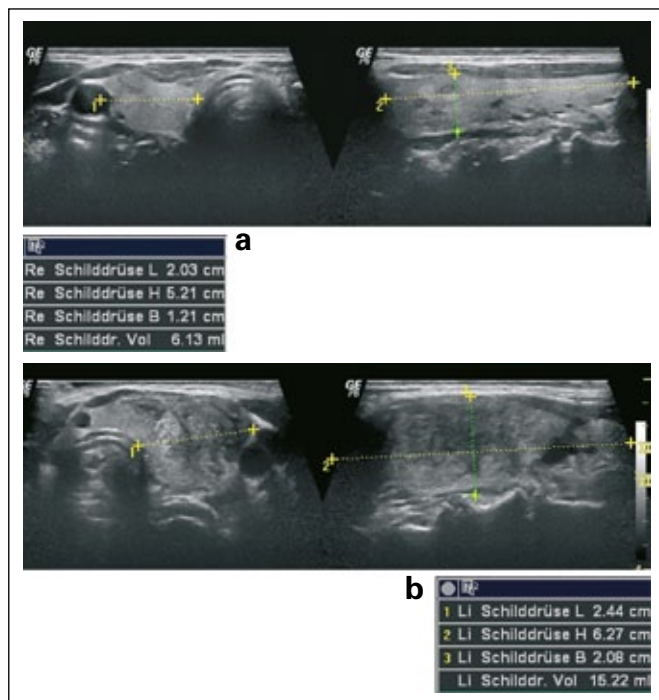


Abbildung 1: 56-jährige Patientin mit subakuter Thyreoiditis im linken Lappen. **1a:** Der rechte Schilddrüsenlappen zeigt lediglich einzelne degenerative Veränderungen und kleine echoarme Umbauzonen (links Querschnitt, rechts Längsschnitt). **1b:** Der linke Lappen ist mit 15 ml deutlich vergrößert und zeigt inmitten des normalen Schilddrüsenparenchyms zahlreiche echoarme, landkartenartig konfigurierte echoarme Areale (links Querschnitt, rechts Längsschnitt).

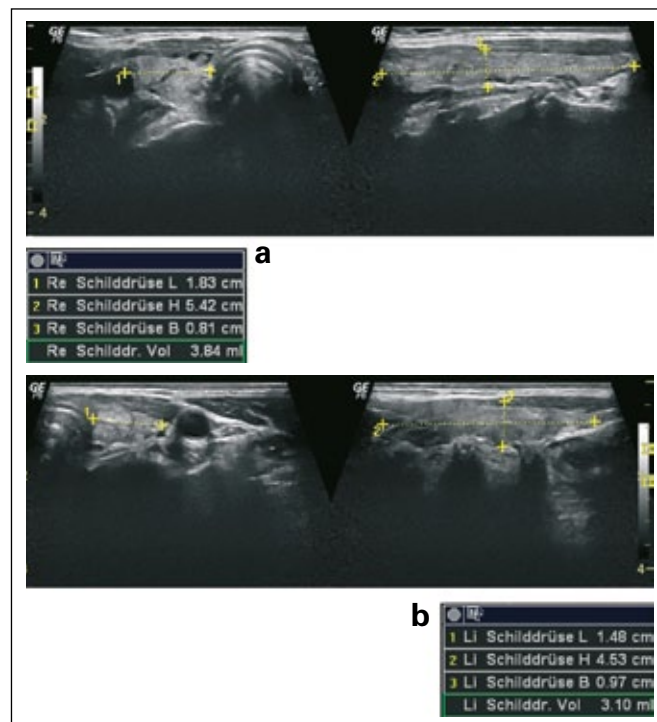


Abbildung 2: Dieselbe Patientin vier Monate später. **2a:** Mäßige Volumesabnahme im rechten Lappen, sonografisches Muster wie bei der Erstvorstellung (links Querschnitt, rechts Längsschnitt). **2b:** Der linke Lappen nun deutlich kleiner als bei der Erstvorstellung. Deutliche Normalisierung des Parenchymmusters im Ultraschall.

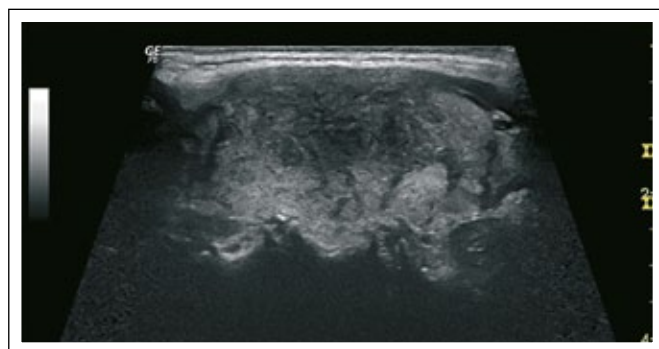


Abbildung 3: Detailaufnahme des linken Lappens zum Zeitpunkt der Erstvorstellung: im Längsschnitt das typische Muster einer subakuten Thyreoiditis de Quervain.

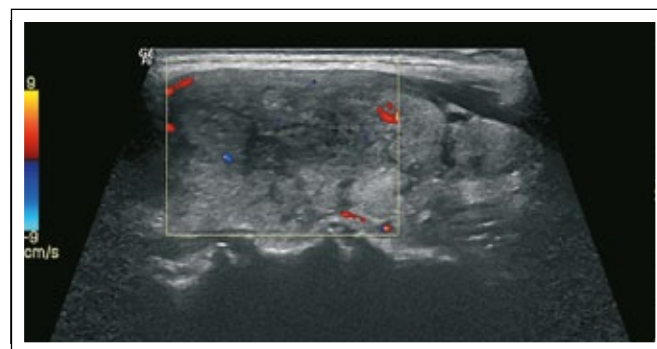


Abbildung 4: Dopplersonografisch keine gesteigerte Perfusion.

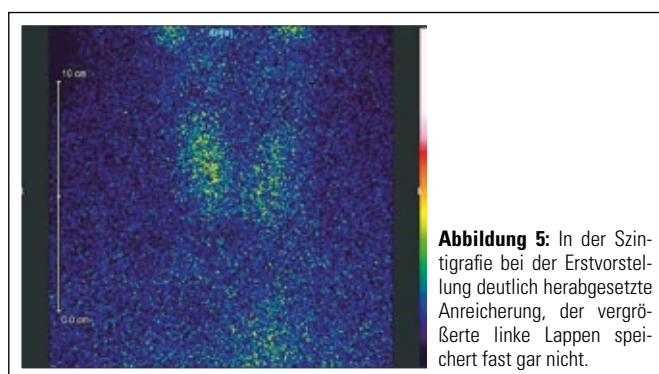


Abbildung 5: In der Szintigrafie bei der Erstvorstellung deutlich herabgesetzte Anreicherung, der vergrößerte linke Lappen speichert fast gar nicht.

sche sonografische Muster: Inmitten von regulärem Schilddrüsenparenchym finden sich bizarr konfigurierte, landkartenartige, unscharf begrenzte echoarme Läsionen [16]. Diese sind nicht vermehrt durchblutet [17] (Abbildungen 1–6). Begleitend zeigt sich eine mäßige Erhöhung des C-reaktiven Proteins und initial oft auch der Transaminasen. Die Schilddrüsenanti-

körper sind anfangs negativ, im Verlauf kann es zu einem mäßigen Anstieg der TPO- und vor allem Tg-Antikörper kommen.

Die Schilddrüsenfunktion ist abhängig vom Stadium der Thyreoiditis: Je nach Zeitpunkt findet sich die passagere, durch Zellzerfall ausgelöste Überfunktion, eine regelrechte Schilddrüsenfunktion oder eine Unterfunktion (Abb. 7).

Differentialdiagnostisch ist an die ausgesprochen seltene, potentiell lebensbedrohliche, eitrige akute Thyreoiditis zu denken. Ultraschall-Verlaufskontrollen zum Ausschluss einer Abszedierung (im US als Zystenbildung zu sehen) und im Zweifelsfall eine Feinnadelpunktion sind in diagnostisch unklaren Fällen hilfreich. Andere Thyreoiditiden lassen sich durch die klinische Symptomatik abgrenzen, sind üblicherweise schmerzlos und zeigen keine so stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Auch der mit einer Schilddrüsenüberfunktion einhergehende Morbus Basedow geht nicht mit Schmer-

zen in der Schilddrüsenloge einher und kann durch die gesteigerte Durchblutung in der Dopplersonographie, die gesteigerte Traceraufnahme und die üblicherweise erhöhten TSH-Rezeptor-Antikörperkonzentrationen leicht von einer subakuten Thyreoiditis abgegrenzt werden. Bei extrathyreoidalen Erkrankungen fehlen die typischen sonografischen Veränderungen und die Schilddrüsenzintigrafie ist regelrecht.

Therapie

Es gibt kein evidenzbasiertes, konsistentes, patientenorientiertes Therapie-schemata für die subakute Thyreoiditis. Die Therapie orientiert sich an Expertenmeinungen, basierend auf der erkrankungsorientierten Evidenz und der etablierten Praxis (Strength of Recommendation Taxonomy evidence rating Class C [18]).

Systemische Therapie

Als initiale Therapie werden bei milderen Verlaufsformen Salicylate und nicht-steroidale Antiphlogistika gegeben. Bei ausgeprägteren Formen wird eine Steroid-Therapie eingeleitet. Diese führt meist innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen Besserung des klinischen Bildes mit promptem Rückgang des Schmerzes in der Schilddrüsenloge [3]. Die empfohlene Initialdosis liegt bei 15–60 mg Prednisolon täglich [3, 12, 19], meist sind die Patienten nach der ersten Prednisolongabe beschwerdefrei. In üblichen Fällen kann mit einer Startdosis von 25 mg begonnen werden [20].

Die Prednisolongabe kann meist über 6 Wochen schrittweise reduziert werden. Das Monitoring der Therapie richtet sich nach (1) Klinik, (2) Druckschmerz in der Schilddrüsenloge, (3) Blutsenkungsgeschwindigkeit. Welche Rolle die Normalisierung des Ultraschallmusters beim Therapiemonitoring spielt, kann durch die bisher vorhandenen Daten noch nicht beurteilt werden. Während der Dosisreduktion muss bei ca. 20 % der Patienten aufgrund einer klinischen Verschlechterung die Prednisolongabe wieder auf eine Dosis gesteigert werden, bei der Schmerzfreiheit und klinische Beschwerdefreiheit besteht [21]. Anschließend wird die Dosis wieder langsam schrittweise reduziert.

Während der Erkrankung ist eine körperliche Schonung der Patienten zu empfehlen. Antibiotika führen zu keiner Besserung des Krankheitsbildes.

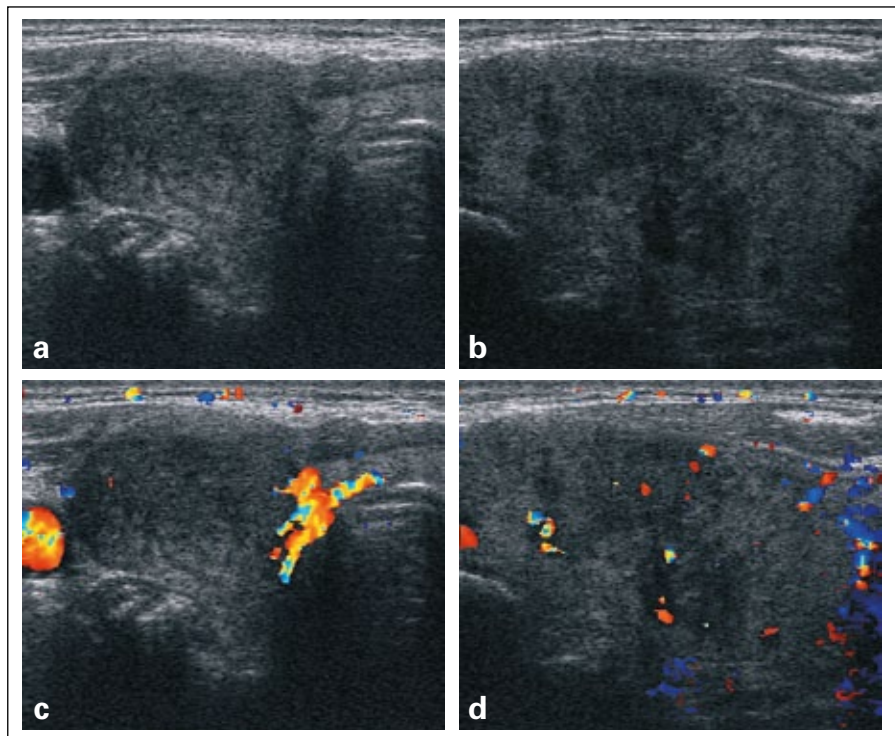


Abbildung 6: Anderer Patient, anderes Ultraschallgerät: Auch hier sowohl im Querschnitt (6a) und im Längsschnitt (6b) des rechten Lappens konfluierende echoarme Areale inmitten von regelrechtem Schilddrüsenparenchym. 6c, d: Dopplersonografisch keine gesteigerte Durchblutung (c-Querschnitt und d-Längsschnitt).

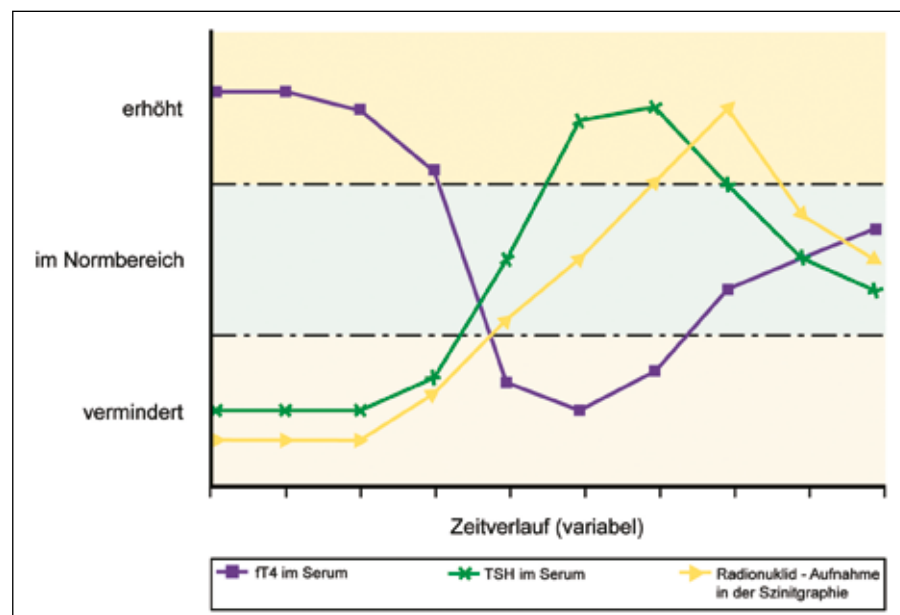


Abbildung 7: Befunde bei Thyreoiditis im Zeitverlauf: Initial passagere, durch Zellzerfall ausgelöste Überfunktion mit hohem fT4 und niedrigem TSH. Dann Normalisierung, nach Monaten kann es zur Ausbildung einer Unterfunktion kommen. (Aus: G. Zettinig, W. Buchinger: Schilddrüse - Kurz und Bündig. Dritte Auflage, Krause und Pachernegg 2014)

Symptomatische Therapie der Schilddrüsenfunktion

Eine thyreostatische Therapie der passageren Zerfallshyperthyreose ist kontraindiziert. In diesem Stadium erfolgt eine symptomatische Behandlung mit Betablockern. Propranolol ist das Medikament der ersten Wahl, da es neben der Betablockade auch eine Hemmung der Konversion von T4 in T3 bewirkt [22]. Bei Auftreten einer Hypothyreose wird Levothyroxin substituiert. Es gibt in der Literatur keine Daten, ob eine Levothyroxingabe bei milden TSH-Erhöhungen einen Einfluss auf Langzeitprognose bzw. Rezidivrate hat.

Weitere therapeutische Strategien

Nur wenige Autoren berichten über einen positiven Effekt einer Therapie mit Trijodthyronin; auch die externe Bestrahlung der Schilddrüse scheint im Vergleich zur Steroidtherapie zu deutlich schlechteren Ansprechraten zu führen. Beide Therapien sind nach heutiger Datenlage als obsolet zu betrachten. Eine Thyreoidektomie ist aufgrund des selbstlimitierenden Krankheitsbildes nur in sehr seltenen Einzelfällen mit chronisch rezidivierendem Verlauf sinnvoll [23].

Luo et al. untersuchten 21 Studien zur Wirkung von chinesischen Kräutern zur Behandlung der SAT. Die Autoren kamen zum Schluss, dass insbesondere in Kombination mit traditioneller westlicher Medizin die klinische Symptomatik und die Rezidivrate verbessert werden könnte. Diese Aussage basiert allerdings auf Studien mit teilweise nicht adäquatem Design, weitere methodologisch einwandfreie Studien seien noch erforderlich [24]. Ein interessanter neuer Therapieansatz ist die kombinierte Gabe von Lidocain und Dexamethason über einen Insulin-Pen [25].

Langzeitverlauf

Rezidive

Frührezidive nach zu schnellem Ausschleichen der Prednisolontherapie werden in 10 % [12] bis 20 % [3] der Patienten

berichtet. Spätrezidive fanden sich in 4 % der Patienten nach 6–21 Jahren [12].

Langzeitverlauf der Schilddrüsenfunktion

Fatourechi et al. beschrieben ein TSH > 5 µU/ml bei 34 % ihrer Patienten, bei 17 % fand sich ein TSH > 10 µU/ml. Im Zeitverlauf wurde bei 15 % der Patienten eine manifeste Hypothyreose dokumentiert. Bei den steroidtherapierten Patienten trat signifikant häufiger eine Hypothyreose auf [12].

Benbassat et al. berichteten über eine TSH-Erhöhung bei 60 % ihrer Patienten, wobei sich bei 39 % ein TSH > 10 fand. Im Vergleich zu den euthyreoten Patienten fanden sich bei ihren Patienten mit einer hypothyreoten Phase häufiger Schilddrüsenantikörper sowie eine Tendenz zu einem höheren fT4 in der initialen Phase der passageren Hyperthyreose [14].

Generell dauert die der initialen passageren Hyperthyreose folgende Phase der TSH-Erhöhung Wochen bis Monate; ein Großteil der Patienten erreicht spätestens 6–12 Monate nach Krankheitsbeginn wieder eine Euthyreose [19].

Interessenkonflikt

Der Autor gibt keinen Interessenkonflikt an.

Literatur:

- Zettinig G, Buchinger W. Schilddrüse – Kurz und Bündig. 3. Aufl., Verlag facultas.wuv und Krause & Pachernegg, 2014.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348: 2646–55.
- Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. Thyroid 1993; 3: 253–5.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J 2009; 6: 5.
- Stancek D, Stanceková-Gressnerová M, Janotka M, Hnilica P, Oravec D. Isolation and some serological and epidemiological data on the viruses recovered from patients with subacute thyroiditis de Quervain. Med Microbiol Immunol 1975; 161: 133–44.
- Volpe R. Subacute Thyroiditis. In: Burrow GN, Oppenheimer J, Volpe R (eds). Thyroid function and Disease. Saunders, Philadelphia, 1989; 179–207.
- Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. Endocrine 2010; 37: 440–1.
- Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. J Endocrinol Invest 2010; 33: 506.
- Hamada S, Yogura T, Ishii H, Yashimura T, et al. Subacute Thyroiditis as a multiorgan disease. In: Nagataki S, Torizuka K (eds). The Thyroid. Excerpta Medica International Congress Series 796. Elsevier, Amsterdam, 1998; 521–55.
- Nyulassy S, Hnilica P, Buc M, Guman M, Hirschová V, Stefanovic J. Subacute (de

- Quervain's) thyroiditis: association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 270–4.
- Hamaguchi E, Nishimura Y, Kaneko S, Takamura T. Subacute thyroiditis developed in identical twins two years apart. Endocr J 2005; 52: 559–62.
- Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2100–5.
- Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. Intern Med 2008; 47: 725–9.
- Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. Endocrinol Invest 2007; 30: 631–5.
- Hennessey JV. Subacute Thyroiditis [Updated 2015 Apr 12]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al. (eds). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279084/> (Zugriff am 10.02.2016)
- Zettinig G, Buchinger W, Gessl A. Schilddrüsen-Ultraschall-Kursbuch. 1. Aufl., Verlag facultas, 2013.
- Gessl A. Lesions in subacute Quervain's thyroiditis are not hypervascularized. Med

Klin (Munich) 2008; 103: 681; author reply 682.

- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician 2004; 69: 549–57.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. Am Fam Physician 2006; 73: 1769–76.
- Kubota S et al. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. Thyroid 2013; 23: 269–72.
- Arao T, Okada Y, Torimoto K, Kurozumi A, Narisawa M, Yamamoto S, Tanaka Y. Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis. J UOEH 2015; 37: 103–10.

- Buchinger W, Lindner W, Lind P, Rath M, et al. Effect of R- versus S-propranolol on the peripheral thyroid hormone metabolism of hyperthyroid patients. Acta Med Austriaca 1988; 15 (Suppl 1): 62–3.
- Duininck TM, van Heerden JA, Fatourechi V, Curlee KJ, et al. De Quervain's thyroiditis: surgical experience. Endocr Pract 2002; 8: 255–8.
- Luo H, Lü M, Pei X, Xia Z. Chinese herbal medicine for subacute thyroiditis: a systematic review of randomized controlled trials. J Tradit Chin Med 2014; 34: 243–53.
- Ma SG, Bai F, Cheng L. A novel treatment for subacute thyroiditis: administration of a mixture of lidocaine and dexamethasone using an insulin pen. Mayo Clin Proc 2014; 89: 861–2.

Univ.-Doz. Dr. Georg Zettinig

Facharzt für Nuklearmedizin, 2003 Habilitation zum Thema „chronische Immunthyreoiditis“. Als Oberarzt leitete er zuletzt die Schilddrüsenambulanz an der Universitätsklinik für Nuklearmedizin Wien, bevor er 2006 das AKH verließ, um hauptberuflich eine Privatpraxis für Schilddrüsenerkrankungen in Wien-Josefstadt zu betreiben.

Gründungsmitglied und Sekretär der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft (OSDG) und Leiter des Arbeitskreises Kopf-Hals der Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM).



Vitamin D in der Diskussion

G. Vlotides*, E. Wolters*, P. R. Mertens, C. Chatzikyrkou

Kurzfassung: Durch seine vielfältigen Funktionen und Komplexität bleibt die Vitamin-D-Forschung spannend und im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Viele Fragen sind weiterhin nicht geklärt und werden intensiv debattiert; z. B.: Welche sind die optimalen Grenzwerte? Welche Supplementierungsdosis ist notwendig, um bestimmte Effekte zu erreichen? Unsere Daten zeigen eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung unseres internistischen Patientenguts in Sachsen-Anhalt und eine Assoziation von niedrigen Vitamin-D-Spiegeln mit kardiovaskulären und nephrologischen Pathologien. Hierzu sind weite-

re Interventionsstudien notwendig, um den Effekt einer adäquaten Supplementierung zu klären.

Schlüsselwörter: Vitamin D, Versorgungslage, Diabetes mellitus, Nierenfunktion

Abstract: Vitamin D up for debate. Due to its multiple functions and complexity vitamin D research remains exciting and in the center of medical interest. Many questions still remain unanswered and are intensively debated; for example what are the optimal threshold values of vitamin

D? What are the necessary substitution doses in order to achieve certain effects? Our data show suboptimal vitamin D levels in our internal medicine patients in Sachsen-Anhalt and an association of low vitamin D values with cardiovascular and nephrological abnormalities. Further interventional studies are necessary to clarify the effect of adequate vitamin D supplementation. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (2): 39–42.**

Keywords: Vitamin D, supplementation, diabetes mellitus, kidney function

■ Aktuelle Metaanalyse: Keine Assoziation von Vitamin-D-Serumspiegeln mit günstigen klinischen Verläufen

Im April 2014 erschien in der Zeitschrift „*Lancet Diabetes & Endocrinology*“ eine Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien [1] zu den Effekten einer allgemeinen Vitamin-D-Supplementierung (mit oder ohne Kalzium) auf die Inzidenz von Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Krebs, Gesamtfrakturen, Schenkelhalsfrakturen und Mortalität. Die Analyse von 9 Studien mit 48.647 Personen zu Herzinfarkt und ischämischer Herzerkrankung, von 8 Studien mit 46.431 Personen zur Schlaganfallrate und zerebrovaskulärer Erkrankung, von 7 Studien mit 48.167 Personen zum Krebsrisiko und von 22 Studien mit 76.497 Personen zum Gesamtfrakturnisiko erbrachte keine Risikoreduktion dieser Endpunkte über den prädefinierten Schwellenwert von 15 %. Eine Vitamin-D-Supplementierung alleine führte außerdem nicht zu einer Risikoreduktion der Schenkelhalsfrakturrate von 15 % (12 Studien, 27.834 Personen). Die gemeinsame Supplementierung von Vitamin D und Kalzium führte zu einer Risikoreduktion der Schenkelhalsfrakturrate über den prädefinierten Schwellenwert nur bei institutionalisierten Patienten (2 Studien, 3.853 Patienten) aber nicht bei Personen im ambulanten Bereich (7 Studien mit 46.237 Personen). Der Effekt von Vitamin D mit oder ohne Kalzium-Supplementierung auf die Mortalität (38 Studien mit 81.173 Personen) war ebenfalls nicht signifikant. Anhand dieser Daten stuften die Autoren der Metaanalyse die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Studien mit ähnlichem Design diese Ergebnisse verändern könnten, als sehr gering ein.

Was ist an dieser Arbeit kritisch anzumerken?

Ein wichtiger Kritikpunkt betrifft die Dosierung und die erreichten Vitamin-D-Spiegel der ausgewerteten Studien. Die Analyse von Abbildung 1 des Artikels ergibt einen Vergleich von ca. jeweils 40.000 Personen, die mit oder ohne Vitamin D behandelt und verlaufsbeobachtet wurden. Die mittlere Substitutionsdosis

betrug zwar ca. 1.100 Einheiten Vitamin D pro Tag, allerdings zeigten sich große Variationen in der Höhe der Supplementierung zwischen den verschiedenen Studien. Bei 5 dieser Datenquellen ([2–5], WHI trials 2006–2007 [6–8]), welche ungefähr die Hälfte der untersuchten Gesamtpopulation umfassen (ca. 20.000 Personen jeweils mit oder ohne Vitamin D), wurde eine sehr niedrige Dosis von 400 IE täglich eingesetzt.

Ein weiterer Diskussionspunkt betrifft die Zeitdauer der Supplementierung mit Vitamin D, da dies je nach untersuchtem Endpunkt von besonderer Bedeutung sein kann. In den analysierten Studien betrugen die minimale Behandlungsdauer einen Monat [9] und die maximale 7 Jahre in den WHI-Studien 2006–2007 [6–8]. Die Kombination von unzureichender Therapiedauer und/oder Dosierung könnte wesentlich zu den fehlenden Effekten auf die genannten Endpunkte beigetragen haben.

Als letzter Kritikpunkt soll noch das Alter der untersuchten Population genannt werden. Bei den analysierten Interventionsstudien wurden Menschen in fortgeschrittenem Alter mit Vitamin D supplementiert (WHI-Studien zwar im Durchschnitt 62 Jahre, bei den meisten anderen Studien allerdings deutlich älter). Hierzu wären Präventionsstudien mit einem jüngeren Kollektiv von entscheidender Bedeutung.

■ Faszination Vitamin D

Trotz der negativen Ergebnisse der beschriebenen Metaanalyse gibt es eine Vielzahl von faszinierenden Effekten dieses Hormons, wie z. B. auf die Insulinresistenz. 2010 wurde in der Zeitschrift „*British Journal of Nutrition*“ eine doppelblinde randomisierte Studie publiziert, bei welcher in Neuseeland lebende Südasiatinnen mit Insulinresistenz (HOMA Insulinresistenzindex > 1,93) mit Vitamin-D-Spiegeln < 50 nmol/l (< 20 ng/ml) entweder mit 4.000 IE Vitamin D/Tag (n = 42) oder Placebo (n = 39) für 6 Monate behandelt wurden. Dies führte zu einem Anstieg des Vitamin-D-Spiegels von 21 auf 75 nmol/l (8,4 auf 30 ng/ml) und zu einer Steigerung der Insulinsensitivität und Senkung der Nüchternblutglukose innerhalb von 6 Monaten [10].

In einer prospektiven Follow-up-Studie in der Türkei führte die Vitamin D-Supplementierung (2 × 300.000 IE für einen

*Diese Autoren trugen zu gleichen Teilen bei der Erstellung der Arbeit bei.

Eingelangt am 13.01.16, angenommen nach Review am 08.06.16

Aus der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Otto-von-Guericke Universitätsklinik Magdeburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Peter R. Mertens, D-39120 Magdeburg, Leipziger Straße 40, E-mail: peter.mertens@med.ovgu.de

Tabelle 1: Mittelwerte und deren Standardabweichung von ausgewählten Parametern des Patientenkollektivs. Die Darstellung erfolgt für die Gesamtkohorte sowie für Frauen und Männer getrennt.

Charakteristika	Gesamt	Frauen	Männer
Anzahl	1517	688	819
25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml)	20,19 ± 11,25	19,68 ± 10,67	20,62 ± 11,70
Alter (Jahre)	60,87 ± 16,43	61,78 ± 17,31	60,14 ± 15,64
Gewicht (kg)	82,67 ± 21,29	76,79 ± 19,52	87,42 ± 21,48
BMI (kg/m ²)	28,55 ± 6,67	28,85 ± 7,02	28,31 ± 6,36
RR systolisch (mmHg)	133,49 ± 24,65	132,85 ± 25,37	134,01 ± 24,06
RR diastolisch (mmHg)	76,69 ± 13,45	76,76 ± 13,52	76,64 ± 13,39
Herzfrequenz (/min)	78,46 ± 17,61	78,55 ± 16,50	78,38 ± 18,50
QTc-Zeit (ms)	439,79 ± 40,60	438,98 ± 37,51	440,49 ± 43,10
QRS-Dauer (ms)	99,63 ± 27,74	93,10 ± 21,31	105,26 ± 31,20

Tabelle 2: Morbiditätsverteilung in dem Patientenkollektiv. Die Prävalenz der angegebenen Erkrankungen erfolgt in % der Gesamtkohorte und getrennt für Männer und Frauen.

Erkrankung	% der Gesamtheit	% der Frauen	% der Männer
Diabetes mellitus	52	48	55
Diabetes mellitus Typ I	5,11	5,41	4,87
Diabetes mellitus Typ II	44,86	41,53	47,56
Diabetes mellitus anderer Genese	2,22	1,65	2,68
Nierenerkrankung	63,00	55,92	68,73
Akutes Nierenversagen	12,5	11,4	13,4
Arterielle Hypertonie	74,88	72,26	77,01
Sinusrhythmus	84,1	84,7	83,7
Stattgehabter Myokardinfarkt	13,43	9,43	16,69
Koronare Herzkrankheit	23,15	17,22	27,98
Stattgehabte Dialyse	17,98	15,28	20,17

Monat als Bolus und anschließend 800 bis 1000 IE täglich) bei Patienten mit Prädiabetes und Vitamin-D-Spiegeln < 25 ng/ml ebenfalls zu einer Senkung der Insulinresistenz, des HbA_{1c}-Wertes und der Nüchtern glukose [11]. In einer kürzlich publizierten, randomisierten, placebokontrollierten, prospektiven Studie führte die parenterale Gabe von 300.000 IE Vitamin D (nach 3 Monaten erneute Gabe von 150.000 IE im Vitamin D-Arm bei Spiegeln < 80 nmol/l [< 32 ng/ml]) zur Besserung von HbA_{1c}, HOMA-IR und Albuminsekretion im 24 h-Urin im Vergleich zur Kontrollgruppe [12]. Eine ebenfalls kürzlich publizierte, offen randomisierte, prospektive Studie bei Patienten mit Prädiabetes und Vitamin-D-Insuffizienz oder Mangel zeigte, dass eine hochdosierte Vitamin D-Supplementierung (60.000 1 $\times$ /Woche für 8 Wochen, danach 1 $\times$ /Monat) zu einem vermindertem Progress zu Diabetes mellitus Typ-2 und zur Besserung von Insulinresistenz und systemischer Inflammation führt [13].

Zusätzlich zu den günstigen Effekten auf die Insulinresistenz scheint die Vitamin-D-Supplementierung auch eine interessante blutdrucksenkende Wirkung zu haben. Bereits 2001 konn-

te im Rahmen einer doppelblinden randomisierten Studie mit älteren Patientinnen (> 70 Jahre) mit Vitamin-D-Spiegeln < 50 nmol/l (< 20 ng/ml) gezeigt werden, dass die Behandlung mit 800 IE Vitamin D plus 1200 mg Kalzium täglich für 8 Wochen einen stärkeren blutdrucksenkenden Effekt im Vergleich zu Kalzium allein hat [14]. Eine prospektive, doppelblinde randomisierte Studie mit hypertensiven, Vitamin-D-defizienten (< 50 nmol/l) Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 konnte zeigen, dass auch die einmalige Gabe von 100.000 IE Vitamin D nach 8 Wochen zu einem signifikanten Blutdruckabfall führt [15]. In einer kürzlich publizierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie führte die Supplementierung mit 50.000 IE Vitamin D einmal pro Woche für 12 Wochen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 ebenfalls zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes [16].

Aktuelle Situation in Sachsen-Anhalt

In Deutschland weisen ca. 60 % der Bevölkerung eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung auf (Grenzwert < 50 nmol/l [< 20 ng/ml] laut Deutscher Gesellschaft für Ernährung). Nach Daten des Robert-Koch-Instituts weisen 14,3 % der 18- bis 79-Jährigen Vitamin-D-Konzentrationen von unter 25 nmol/l (10 ng/ml) auf (D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage, 5. korrigierter Nachdruck 2013). Es gibt wenige Daten zur Vitamin-D-Versorgung speziell in Sachsen-Anhalt, z. T. auch weil die Spiegelbestimmung von Vitamin D mit über 20 Euro relativ teuer ist. Aufgrund des wissenschaftlichen Interesses und der beschriebenen Effekte auf den Diabetes und die Blutdruckeinstellung erfolgten an der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie in Magdeburg bei allen stationär behandelten Patienten Vitamin-D-Spiegelbestimmungen. Im Folgenden werden erste Ergebnisse zur Vitamin-D-Versorgung unseres internistischen Patientenguts dargestellt.

25(OH)Vitamin D₃-Werte von 1517 Patienten der nephrologischen sowie endokrinologischen Stationen des Universitätsklinikums Magdeburg wurden nach Erhalt einer durch die Ethikkommission zugelassenen Patienteninformation und entsprechender Einwilligungserklärung im Aufnahmezeitraum von 09/2009 bis 12/2012 bestimmt. Mittelwerte von ausgewählten Parametern sowie die Morbiditätsverteilung unseres Patientenkollektivs sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

In Abbildung 1A ist die Versorgungslage nach Alter dargestellt. Auch unabhängig davon, ob manche Patienten bereits vor der Kontrolle unter Vitamin-D-Substitution waren, sieht man, dass nur 17,4 % der Patienten einen optimalen Vitamin-D-Spiegel ≥ 30 ng/ml aufwiesen. Diese Patienten waren etwas jünger (Durchschnitt 59 Jahre) im Vergleich zu den anderen Gruppen. 23,9 % der Patienten waren im Bereich der relativen Insuffizienz (20–29,9 ng/ml), 46,4 % defizitär (10–19,9 ng/ml) und 12,3 % der Patienten wiesen sogar einen Vitamin-D-Mangel

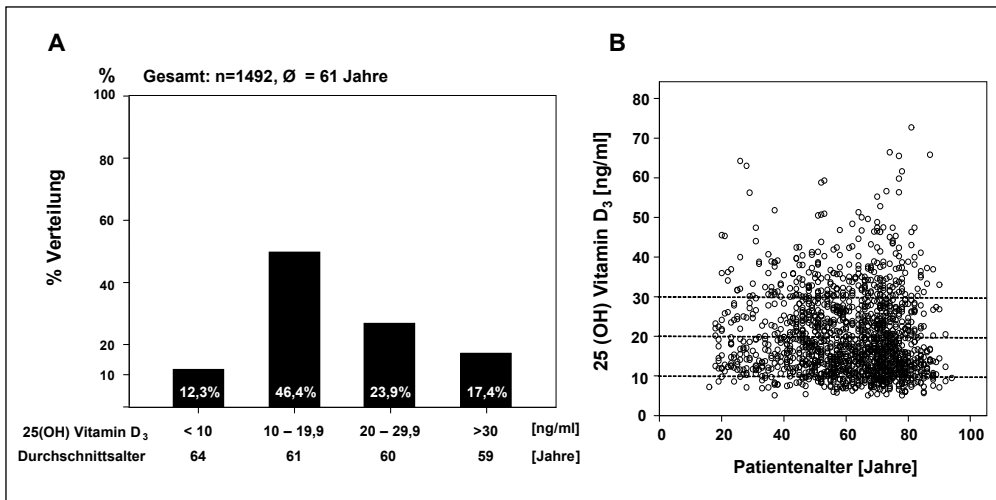


Abbildung 1: Darstellung der Vitamin-D-Versorgungslage nach Alter (A, Balkendiagramm; B, Streudiagramm)

mit einem Spiegel < 10 ng/ml auf. Die Gruppe mit dem niedrigsten Spiegel wies auch das höchste Alter (im Durchschnitt 64 Jahre) auf. Das entsprechende Streudiagramm zur Darstellung der Versorgungslage nach Alter ist in Abbildung 1B dargestellt.

Der Vitamin-D-Spiegel wies auch eine Assoziation mit dem BMI auf; Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² wiesen einen Vitamin-D-Spiegel von ca. 22 ng/ml auf und mit steigendem BMI fiel der Spiegel ab. Patienten mit Adipositas III^o (BMI > 40 kg/m²) zeigten den niedrigsten Vitamin-D-Spiegel (im Durchschnitt 15,7 ng/ml).

Patienten mit Diabetes mellitus (alle Formen) hatten einen niedrigeren Vitamin-D-Spiegel (18,8 ng/ml) im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus (21,7 ng/ml) (Abb. 2). Diese Unterschiede beruhten auf signifikant niedrigeren Vitamin-Werten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 (18,9 vs. 21,3 ng/ml) (Abb. 3B), wohingegen sich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes kein signifikanter Unterschied zeigte (Abb. 3A).

Niedrige Vitamin-D-Spiegel korrelierten mit hoher Herzfrequenz (Abb. 4A) und Patienten mit Sinusrhythmus hatten signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Sinusrhythmus (20,3 vs. 18,4 ng/ml) (Abb. 4B).

Erwartungsgemäß zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Vitamin-D- und dem Gesamtkalziumspiegel sowie dem ionisierten Kalziumspiegel. Insbesondere bei Männern zeigte sich außerdem eine Korrelation von niedrigen Vitamin-D-Spiegeln mit einer Verlängerung der cQT-Zeit im EKG.

Zuletzt wurden die Vitamin-D-Spiegel unseres Patientenguts mit der Nierenfunktion korreliert. Es zeigte sich eine bessere Versorgung mit Vitamin D mit abnehmender Kreatinin-Clearance (Abb. 5A), möglicherweise bedingt durch die bessere medikamentöse Versorgung mit entsprechender Vitamin-D-Supplementierung

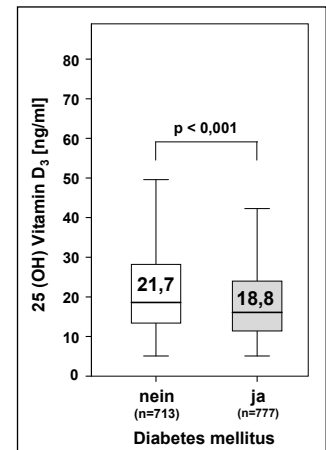


Abbildung 2: Darstellung der Vitamin-D-Versorgungslage bei Patienten mit Diabetes mellitus (alle Formen)

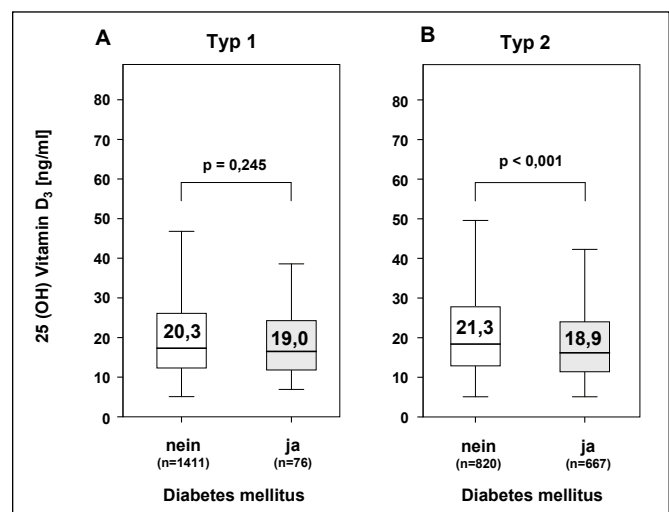


Abbildung 3: Darstellung der Vitamin-D-Versorgungslage bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (A) und 2 (B)

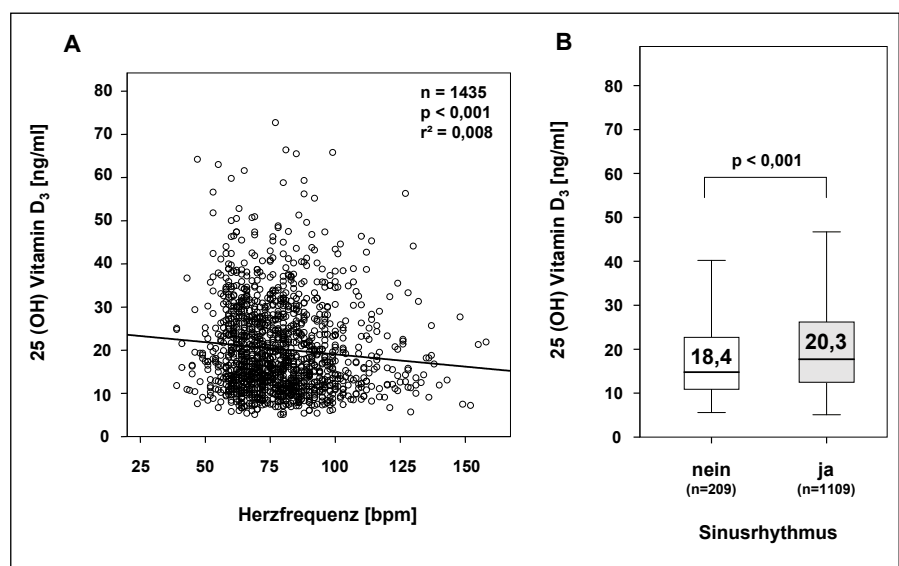


Abbildung 4: Darstellung der Vitamin-D-Versorgungslage in Korrelation zu Herzfrequenz (A) und Sinusrhythmus (B)

von chronisch niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten, welche überproportional häufig in unserem Patientengut zu finden sind. Patienten mit akuter Nierenschädigung (akutes Nierenversagen) zeigten jedoch einen niedrigeren Vi-

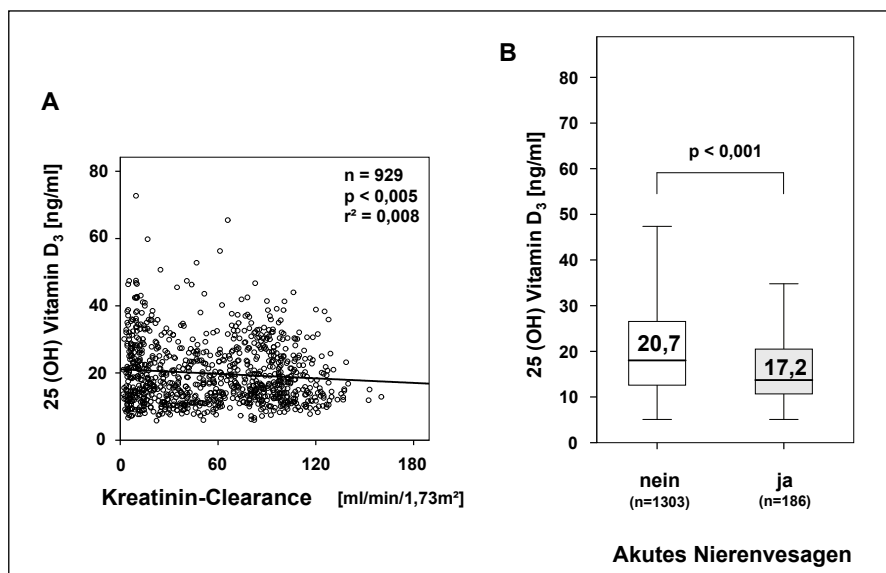


Abbildung 5: Darstellung der Vitamin-D-Versorgungslage bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (A) und akutem Nierenversagen (B)

tamin-D-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne akute Nierenschädigung (17,2 vs. 20,7 ng/ml) (Abb. 5B).

Es muss an dieser Stelle selbstverständlich betont werden, dass die Datenerhebung ausschließlich assoziative Auswertungen zulässt und keine Intervention mit Vitamin D erfolgte. Somit ist eine kausale Betrachtung nicht möglich.

Diskussion

Die Vitamin-D-Diskussion geht weiter, Interventionsstudien mit jüngeren Probanden sind jedoch nicht in Sicht. Durch sei-

ne vielfältigen Funktionen und Komplexität bleibt die Vitamin-D-Forschung spannend und im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Viele Fragen sind weiterhin nicht geklärt und werden intensiv debattiert, z. B.: Welche sind die optimalen Grenzwerte? Welche Supplementierungsdosis ist notwendig, um bestimmte Effekte zu erreichen?

Unsere Daten zeigen eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung unseres internistischen Patientenguts in Sachsen-Anhalt und eine Assoziation von niedrigen Vitamin-D-Spiegeln mit kardiovaskulären und nephrologischen Pathologien. Hierzu sind weitere Interventionsstudien notwendig, um den Effekt einer adäquaten Supplementierung zu klären. Zwei groß angelegte Interventionsstudien sind geplant, um Licht in das Dunkel zu bringen

(VIDAL- und VITAL-Studien). Die Einschlusskriterien sind insofern bemerkenswert, als dass ein Mindestalter von > 50 (Männer) bzw. > 55 Jahre (Frauen) (VITAL) oder ein Alter zwischen 65–84 Jahren (VIDAL) vor einer Rekrutierung bestehen muss. Somit wird eine Primärprävention vieler Erkrankungen in den beiden aufwendigen Studien nicht erfolgen und als Ergebnis auch nicht untersucht werden können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Bolland MJ et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 307–20.
- Ooms ME et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052–8.
- Lips P et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.
- Meyer HE et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 709–15.
- Bolton-Smith C et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phyloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 509–19.
- Jackson RD et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–83.
- Wactawski-Wende J et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684–96.
- Hsia J et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846–54.
- Burleigh E, McColl J Potter J. Does vitamin D stop in-patients falling? A randomised controlled trial. *Age Ageing* 2007; 36: 507–13.
- Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103: 549–55.
- Parildar H et al. The impact of vitamin D replacement on glucose metabolism. *Pak J Med Sci* 2013; 29: 1311–4.
- Jehle S et al. Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13942.
- Dutta D et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased

insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: e18–23.

14. Pfeifer M et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–7.

15. Sugden JA et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320–5.

16. Nasri H et al. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3: 29–33.

Prof. Dr. Peter R. Mertens

Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ausbildung zum Internisten, Nephrologen und Diabetologen am Universitätsklinikum RWTH-Aachen. Seit 2009 Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Arbeits- und Forschungsschwerpunkte: (Patho-) Mechanismen entzündlicher Erkrankungen, zelluläre Aktivierungswege, Diabetes mellitus und Folgeschäden.



Das pharmakologische Management von Adipositas

H. Toplak

Kurzfassung: Die Adipositas ist die am stärksten wachsende Erkrankung und eine sehr zentrale Herausforderung für Gesundheitssysteme weltweit. Epidemiologische und Interventions-Studien belegen den Wert eines Gewichtsverlustes besonders bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Gewichtszunahmen auch moderater Art hingegen scheinen bei diesen von Nachteil. Die Basis der Therapie besteht immer in Lebensstilmodifikation; medikamentöse Therapien und bariatrische Eingriffe können lediglich ergänzend eingesetzt werden. In den USA wurden seit 2012 vier (Lorcaserin, Topiram-Phentermin, Naltrexon-Bupropion und Liraglutid), in Europa lediglich die letzteren zwei pharmakologischen Therapieoptionen zugelassen – bei gleicher Studienlage. Aus unserer Sicht sind diese Produkte entweder langfris-

tig oder in einer Art Intervalltherapie einzusetzen, aber vielleicht am besten in der Gewichtserhaltung wie z. B. nach „very low“ oder „low calorie diets“ (VLCD, LCD).

Schlüsselwörter: Adipositas-therapie, Lorcaserin, Topiram-Phentermin, Naltrexon-Bupropion, Liraglutid

Abstract: The pharmacological management of obesity. Obesity is the quickest growing disease and a very central challenge for health systems worldwide. Epidemiological and intervention studies have confirmed the value of weight loss, especially in people with diabetes mellitus type 2, weight increases, even modest, on the

contrary seem to be disadvantageous. The basis of therapy is always lifestyle modification, drug treatment and bariatric surgery can be used additionally. Since 2012 in the US four pharmacological drug options (Lorcaserin, Topiram-Phentermin, Naltrexon-Bupropion and Liraglutid), in Europe only the latest two have been registered – following the same study results. We consider such products as permanent or interval-treatment, but perhaps best for weight maintenance such as following very low or low calorie diets (VLCD, LCD). **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (2): 43–5.**

Keywords: Obesity therapy, Lorcaserin, Topiram-Phentermin, Naltrexon-Bupropion, Liraglutid

■ Einleitung

Die Adipositas ist die am stärksten wachsende und zentrale Herausforderung für das Gesundheitswesen weltweit [1]. Obwohl jeder fünfte Todesfall auf eine Adipositas zurückgeht [2], werden effektive Maßnahmen nicht erreicht [3]. Die Adipositas spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung und damit auch in der Therapie von NCDs, der nicht-übertragbaren Erkrankungen [4]. Dem wurde in der Mailänder Deklaration von 2015 Rechnung getragen, die – mit der St. Vincent-Deklaration bei Diabetes mellitus vergleichbar – Aktionen einfordert [5].

■ Der potentielle Benefit von Gewichtsverlust in Diabetesprävention und Therapie

Im „Diabetes Prevention Programme“ (DPP) konnte ein moderater Gewichtsverlust mittels Lebensstilintervention die Diabetesmanifestation um 58 % reduzieren und war damit besser als mit Metformin (ohne Lebensstiländerung) [6]. Epidemiologische Daten belegen den Wert einer frühen Gewichtsreduktion bei Diabetes mellitus Typ 2. Jedes Kilo Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Manifestation war in einer Studie von Lean et al. mit einem erhöhten „Survival“ von 3–4 Monaten assoziiert, 10 kg Gewichtsverlust mit einer Wiederherstellung der Lebenserwartung von 35 % [7]. Geplanter moderater Gewichtsverlust von etwa 10 kg konnte in einer Studie von Williamson die Mortalität von Diabetikern um etwa 25 % senken [8].

■ Implikationen für die Verwendung anti-diätischer medikamentöser Therapien

Aus Sicht der Adipositas hat die kombinierte Betrachtung von glykämischer Kontrolle und Körpergewicht (besser Muskel-

und Fettmasse bzw. deren Relation) zunehmend Bedeutung erlangt. In einer Observations-Studie von Eeg-Olofsson wurden koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Gesamtmortalität mit einer Gewichtszunahme unter antidiabetischer Therapie korreliert [9]. Entsprechende Interventionsstudien können allerdings nicht vorweggenommen werden, insbesondere bei lediglich leichter Gewichtszunahme. Aus Sicht des Gewichtsmanagements sind heute jedenfalls jene antidiabetischen Therapien zu bevorzugen, die das Gewicht der Diabetiker nicht steigern, sondern idealerweise eine Gewichtsreduktion unterstützen. Dies kann auch als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Medikamente dienen, insbesondere nach der Einleitung der heute fast obligaten Metformintherapie.

Neben der bewusst auch am Gewicht orientierten antihyperglykämischen Therapie sind in den USA mehrere Antiadiposita registriert worden, von denen Liraglutid (bis 1,8 mg bei Diabetes mellitus Typ 2 und 3 mg bei Adipositas) und die Fix-Kombination von Naltrexon und Bupropion auch in Europa von der EMA zugelassen worden sind. Beide zur Adipositas-therapie zugelassenen Produkte sind in Österreich aber noch nicht eingeführt. Eine Übersicht über alle Antiadiposita in den USA und bei uns in Europa ist in „Obesity Facts“ erschienen und wird im folgenden kurz dargestellt [10]. Über die Verwendung der Antiadiposita in der Diabetes-Therapie selbst können noch keine Empfehlungen abgegeben werden.

■ Der momentane Status der Adipositas-therapien

Behandlungen der Adipositas sollten individuell erarbeitet werden. Anbieter sollten ein weites Spektrum von Therapien anbieten, alleine oder in Kombination, zum Beispiel:

- Individual- und/oder Gruppen-Lebensstilmodifikation,
- Lebensstilmodifikation unter Nutzung von Nahrungssupplementen (wie hypokalorische Diäten = LCDs und/ oder stark hypokalorische Diäten = VLCDs),
- Zugabe von Anti-Adiposita,
- Bariatrische Operationen (ergänzend zu lebenslangem konservativen Management).

Eingelangt am 19.04.16, angenommen am 25.04.16

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: hermann.toplak@medunigraz.at

Lebensstilmodifikation ist jedenfalls immer die Basis, wann immer möglich. Die Erfolge sind hier durch Applikation transdisziplinärer Maßnahmen mit Ernährung, Bewegung und Verhaltenstherapie im Rahmen eines psychosozial orientierten Modelles enorm gestiegen, zumindest in Patienten, die „managebar“ bzw. „zum Empowerment fähig“ sind. Pharmakologische Behandlungen und letztlich auch bariatrische Operationen können nur Teil eines solchen Managements sein [11].

■ Medikamentöse Adipositasstherapie – Update USA und Europa

Im Jahre 2012 hat die „US Food and Drug Administration (FDA)“ zwei neue Medikamente registriert: (1) Lorcaserin und (2) eine „extended-release“-Kombination von „low-dose“-Topiramat/Phentermin [12]. Im September 2014 trat eine dritte Option hinzu: eine Kombination von Naltrexon und Bupropion.

Lorcaserin (nur USA)

Lorcaserin (10 mg b.i.d.) ist ein selektiver Serotonin-5-HAT-2C-Agonist, der die Nahrungsaufnahme reguliert und in etwa 3–4 % Gewichtsverlust resultiert [13]. Der Hunger wird reduziert und die Sättigung erhöht. Trotz der früheren Sicherheitsbedenken bei serotoninen Substanzen ist das Sicherheitsprofil adäquat. In Respondern, die in 12 Wochen 5 % Gewichtsverlust erreichen, wird nach 1 Jahr ein Gewichtsverlust von 10 kg erreicht [14]. Die Substanz wurde in Europa jedoch wegen Sicherheitsbedenken nicht zugelassen.

Topiramat & Phentermin (nur USA)

Die „extended-release“- und „low-dose“-Kombination der 2 wohl bekannten Substanzen Topiramat und Phentermin mit 23/46 und 92 mg Topiramat und 3,75/7,5 und 15 mg Phentermin wurde entwickelt, um appetitsupprimierend und sättigungsinduzierend zu wirken. Diese Kombination ist sehr effizient, vermag eine etwa 10 % ige Gewichtsreduktion zu induzieren und ist darüber hinaus sehr sicher [15]. Kürzlich konnte auch ihre Rolle in der Diabetesprävention bestätigt werden [16].

Trotzdem stimmte die Europäische Zulassungsbehörde wegen psychiatrischer und kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken 2 × (2012 und 2013) gegen die Zulassung.

Naltrexon/Bupropion (USA und Europa)

Das dritte in den USA erhältliche Medikament ist wieder eine Kombination. Naltrexon wird als Opioid-Antagonist in der Opioid- und Alkohol-Abhängigkeit eingesetzt, während Bupropion als Noradrenalin- & Dopamin-Reuptake-Inhibitor in der Therapie der Depression und der Raucherentwöhnung eingesetzt wird. Obwohl die beiden Produkte alleine nicht zum Gewichtsmanagement geeignet sind, werden Hunger reduziert, vor allem auf Süßes und Fett, und dopaminerge „Reward-Systeme“ beeinflusst und damit eine Behandlungseffizienz erzielt. Die Wirkung scheint etwas geringer zu sein als bei Topiramat/Phentermin, aber stärker als bei Orlistat und Lorcaserin [17]. Trotz eines psychiatrischen „Warnings“ wurde die Kombination in den USA letztlich registriert. Dem ist die EMA letztlich Ende 2014/Anfang 2015 gefolgt.

Liraglutid (USA und Europa)

Das neueste Adipositas-Medikament ist der GLP-1-Agonist Liraglutid. GLP-1-Infusionen reduzieren den vormahlzeitlichen Hunger und steigern die nachmahlzeitliche Sättigung [18]. Liraglutid wurde vielfach studiert und ist für den Typ-2-Diabetes in vielen Staaten seit einigen Jahren zugelassen. Patienten entwickeln anfangs oft Übelkeit, die zum Absetzen führen kann, aber nicht mit dem Behandlungserfolg zusammenhängt. Für die Adipositas wird mit 3 mg eine höhere Dosierung eingesetzt [19]. Die Zulassung in den US und schließlich in Europa ist erfolgt.

■ Zusammenfassung

In den USA bestehen mehr Behandlungs-Optionen als in Europa, zumindest 2 Optionen sind in Europa zugelassen worden und werden langsam aber doch auf den Markt kommen (bis April 2016 noch nicht erhältlich). Ein rezenter Review hat gezeigt, dass alle genannten Substanzen beim Gewichtsverlust wirksam sein können [20]. Viele Experten, so auch der Autor, finden jedoch, dass die Prävention einer Gewichtszunahme nach erfolgreichem Gewichtsverlust noch viel interessanter erscheint, also zum Beispiel nach Gewichtsverlust mittels VLCD [21]. Solche Konzepte werden wohl zukunftsweisend sein, auch wenn die regulatorischen Prozesse derzeit auf den Gewichtsverlust allein fokussiert sind.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat Vortrags- und/oder Beratertätigkeit für Almas, Bodymed, InsuMed, Novonordisk, Orexigen und Vivus geleistet.

Literatur:

- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, et al. Obesity: the gateway to ill health – an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6: 117–20.
- World Health Organisation (WHO). Fact Sheet No.311 (May 2012). w www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- Frühbeck G. Obesity: screening for the evident in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 570–2.
- Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, et al; Lancet NCD Action Group; NCD Alliance. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011; 377: 1438–47.
- <http://easo.org/2015-milan-declaration-a-call-to-action-on-obesity/> (zuletzt gesehen: 19 April 2016)
- Diabetes Prevention Program Research Group. *New Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
- Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228–33.
- Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1499–504.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52: 65–73.
- Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO, position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts* 2015; 8: 166–74.
- Hainer V, Toplak H, Mitrouk A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* 2008; 31 (suppl 2): S269–S277.
- Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367: 1577–9.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311: 74–86.
- Smith SR, O'Neil PM, Astrup A, Finer N, et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 2137–46.
- Sweeting AN, Tabet E, Caterson ID, Markovic TP. Management of obesity and cardiometabolic risk – role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr* 2014; 7: 35–44.
- Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiers M, Troupin B, Day WW. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014; 37: 912–21.
- Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 831–41.

18. Torekov SS, Madsbad S, Holst JJ. Obesity – an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential. *Obes Rev* 2011; 12: 593–601.

19. Ng SY, Wilding JP. Liraglutide in the treatment of obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1215–24.

20. Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 665–84.

20. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 135–48.

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, an der Medizinischen Universität Graz. Er leitet einen Lehrstuhl für Medizinische Fortbildung und Lebenslanges Lernen (CPD) und einen Musterlehrgang für Angewandte Ernährungsmedizin und das ÖÄK Diplom Ernährungsmedizin in Graz und ist Fortbildungsreferent der Ärztekammer für Steiermark. Er ist derzeit Präsident der Europäischen Adipositasgesellschaft (EASO, 2015–2018) und der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG, 2016–2017).



Fachkurzinformation zum Insetat auf Seite 32

Norditropin® FlexPro® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Norditropin® FlexPro® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Norditropin® FlexPro® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Norditropin® FlexPro® 5 mg/1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 3,3 mg Somatotropin. Norditropin® FlexPro® 10 mg/1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somatotropin. Norditropin® FlexPro® 15 mg/1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 10 mg Somatotropin. Somatotropin (Ursprung: rekombinante DNA, hergestellt aus *E. coli*). 1 mg Somatotropin entspricht 3 I.E. (Internationale Einheiten) Somatotropin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Histidin, Poloxamer (188), Phenol, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 2 % (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes). **Anwendungsgebiete:** Bei Kindern: Kleinwuchs aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon (WH-Mangel). Kleinwuchs bei Mädchen aufgrund einer Gonadendysgenese (Ullrich-Turner-Syndrom). Kleinwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung. Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age, Geburtsgewichts- und/oder Geburtslängen-SDS bezogen auf das Gestationsalter unterhalb von -2,0) bei Kindern mit einem aktuellen Körperhöhen-SDS unterhalb von -2,5 und mehr als 1,0 unterhalb des elterlichen Zielhöhen-SDS, die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits-SDS < 0 im letzten Jahr). Bei Erwachsenen: Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit: Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit sollten nach Abschluss des Längenwachstums erneut auf die Fähigkeit zur Wachstumshormonausschüttung untersucht werden. Die Untersuchung ist nicht erforderlich bei Patienten mit mehr als drei defizitären Hypophysenhormonen, mit schwerem WH-Mangel aufgrund einer definierten genetischen Ursache, aufgrund struktureller hypothalamisch-hypophysärer Abnormalitäten, aufgrund von Tumoren des zentralen Nervensystems, aufgrund einer hoch dosierten Schädelbestrahlung oder aufgrund eines Wachstumshormonmangels infolge einer hypophysären oder hypothalamischen Erkrankung oder eines hypophysären oder hypothalamischen Insultes, falls Messung des insulin-like growth factor I (IGF-I) im Serum < -2 SDS nach einer mindestens 4-wöchigen Pause der Wachstumshormonbehandlung. Bei allen anderen Patienten sind eine IGF-I-Bestimmung sowie ein Wachstumshormon-Stimulationstest erforderlich. Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter: Ausgeprägter WH-Mangel bei Patienten mit bekannter hypothalamisch-hypophysärer Erkrankung, aufgrund einer Schädelbestrahlung oder eines Schädel-Hirn-Traumas (eine weitere Hypothalamus-Hypophysenachse außer Prolaktin ist betroffen), nachgewiesen in einem Stimulationstest. Eine angemessene Substitutionstherapie der anderen betroffenen Hormonachsen sollte zuvor eingeleitet worden sein. Bei Erwachsenen ist der Insulintoleranztest der gebräuchlichste diagnostische Test. Sollte der Insulintoleranztest kontraindiziert sein, müssen andere Stimulationstests eingesetzt werden. Der kombinierte Arginin-Vachstumshormon-Releasinghormon-Test wird empfohlen. Ein Arginin- oder Glucagon-Test kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Diese Tests sind jedoch im Vergleich zum Insulintoleranztest von geringerer diagnostischer Aussagekraft. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Somatotropin darf nicht angewendet werden, wenn es Anzeichen für eine Tumorkrankheit gibt. Intrakranielle Tumoren müssen inaktiv und die antitumoröse Therapie muss vor Beginn einer Wachstumshormontherapie (GHT) abgeschlossen sein. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt. Somatotropin sollte nicht zur longitudinalen Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden. Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operation am offenen Herzen, Operation der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Bedingungen leiden, dürfen nicht mit Somatotropin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung mit Norditropin FlexPro muss im Falle einer Nierentransplantation abgebrochen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Somatotropin und Somatotropin-Agonisten. ATC Code: H01AC01 **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk Pharma GmbH, Opernring 3, 1010 Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 08/2015**

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zum Insetat auf Seite 34

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 2,08 (4,17; 8,33) mg/ml Somatotropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** Kinder HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). Erwachsene HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<-2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Somatotropin darf nicht bei Anzeichen von Tumorkrankheit angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormontherapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorwachstum abgebrochen werden. HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. Lösungsmittel: Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H, Wien Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01 Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** April 2014.

Der Schilddrüsenfall

Vermeintliche Sarkoidose erweist sich als pulmonal metastasiertes papilläres Schilddrüsenkarzinom

W. Zehetner¹, M. Karik², W. Pokieser³, H. Rieger³, K. Glaser², S. Mirzaei¹

Aus dem ¹Institut für Nuklearmedizin mit PET-Zentrum, ²Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, ³Labor für Klinische Zytologie, Institut für Pathologie, Wilhelminenspital Wien

Fallbeschreibung

Eine 40jährige Patientin wurde mit auswärts diagnostizierter Struma multinodosa zur weiteren Abklärung an unserer Schilddrüsenambulanz vorgestellt. Zusätzlich bestand bei ihr ein hochgradiger Verdacht auf Sarkoidose mit kleinknotigen Veränderungen pulmonal beidseits, weshalb die Patientin auch pulmologisch in Abklärung war. Eine histologische Abklärung war noch ausständig.

Die **szintigraphische Untersuchung** mit 99m-Tc-Per technetat ergab einen kalten Knoten im kaudalen Anteil des linken Lappens und im Bereich des Isthmus (Abb. 1). Als sonographisches Korrelat zu den szintigraphisch kalten Arealen fan-

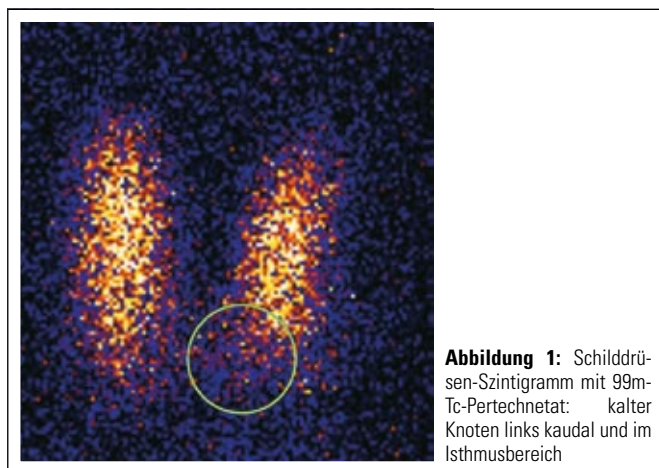


Abbildung 1: Schilddrüsen-Szintigramm mit 99m-Tc-Per technetat: kalter Knoten links kaudal und im Isthmusbereich

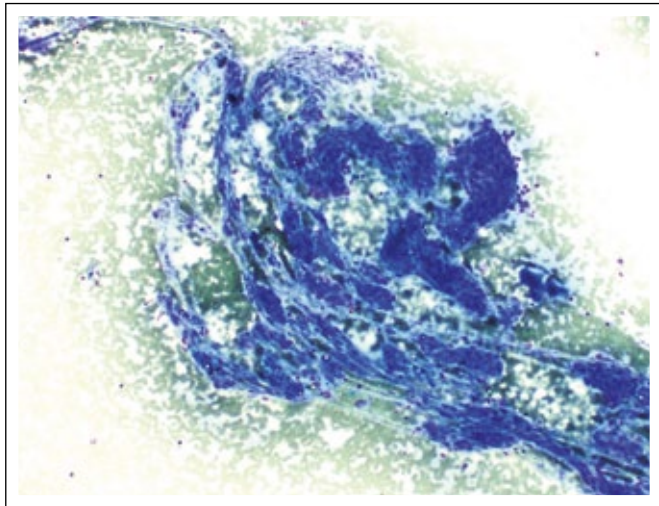


Abbildung 2: Zytologie: Übersicht MGGx 40: dreidiemnsionale, teilweise papilläre Zellverbände und Kolloid

den sich isoechogene inhomogene Knoten mit teilweisen Verkalkungen und zystischen Veränderungen mit einem Maximaldurchmesser von 22 mm. Zusätzlich wurden zwei suspekter Lymphknoten mit zum Schilddrüsenparenchym isoechogenem Muster parajugulär links festgestellt. Laborchemisch bestanden die Hinweise für eine Immunthyreopathie mit einer euthyreoten Stoffwechsellaage (TSH mit 1,67 uU/ml im Normbereich). Palpatorisch waren die Knoten derb und schluckverschieblich.

Es wurde eine ergänzende **Feinnadelpunktion** (FNP) eines parajugulären Lymphknotens vorgenommen, die zytologisch eine Metastase eines papillären Schilddrüsenkarzinoms (Gruppe C, nach ÖGZ und Bethesda, Abb. 2) ergab.

Daraufhin erfolgte eine **En-bloc-Thyreoidektomie** mit funktioneller Neck-Dissektion links und Lymphadenektomie des zentralen Kompartments beidseits mit Resektion des linken N. recurrens wegen Tumoringressio, Resektion der beiden Musculi sternothyroidei und Autoimplantation der beiden unteren NSD in den re. Sternocleidomastoideus.

Die **histologische Untersuchung** ergab ein papilläres Schilddrüsenkarzinom in beiden Schilddrüsenlappen mit einem maximalen Tumordurchmesser von 3,5 cm (Abb. 3), mit Invasion in das perithyreoidale Fettgewebe, die quergestreifte Skelettmuskulatur und den Thymus (Abb. 4) sowie Lymphknotenmetastasen und Infiltration des perineuralen Weichgewebes des linken Nervus recurrens durch Formationen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms – pT4a N1b (8/64).

Der **postoperative Verlauf** war bis auf einen passageren postoperativen Hypoparathyreoidismus komplikationslos. Durch die linksseitige Recurrens-Parese war die Patientin nicht nennenswert beeinträchtigt. In der routinemäßig durchgeführten postoperativen Szintigraphie mit Jod-123 und SPECT-CT (low-dose-CT) fand sich ein ca. 2 cm großer, pathologischer Speicherherd im rechten oberen Mediastinum retrosternal (Abb. 5), bei einem postoperativen Tg-Spiegel von 81 ng/ml (Cave: TG-Ak > 500). Aus diesem Grund erfolgte eine selektive Exstirpation dieses mediastinalen Lymphknotens (Zugang von zervikal), der sich als eine weitere Lymphknotenmetastase des papillären Schilddrüsenkarzinoms erwies.

Die Patientin wurde nun einer ablativen Radiojodtherapie (3,7 GBq Jod-131 unter Thyrogenstimulation) unterzogen. Im posttherapeutischen Jod-131-Scan zeigten sich mehrere Anreicherungen im oberen Mediastinum bis zum Hilus reichend, einem weiteren Lymphknotenbefall entsprechend, sowie mehrere pulmonale Metastasen. Die Patientin steht derzeit unter

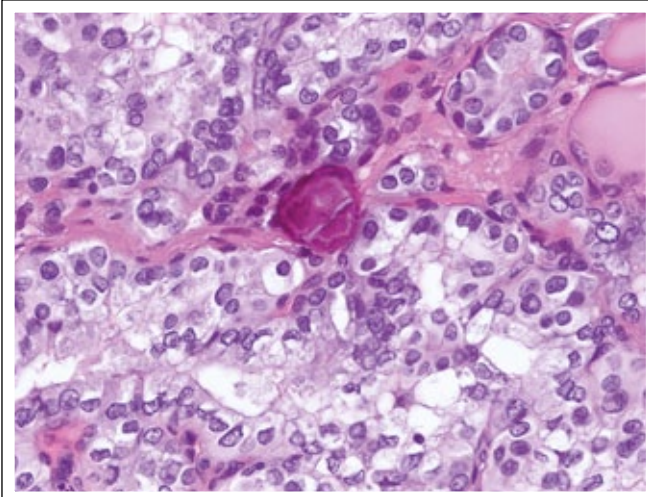


Abbildung 3: HE x 400: papill. SD-Ca, prismatische Zellen mit anisokariotischen teilweise milchglasartigen Kernen, Pseudoinklusionen und einzelnen Kernkerben

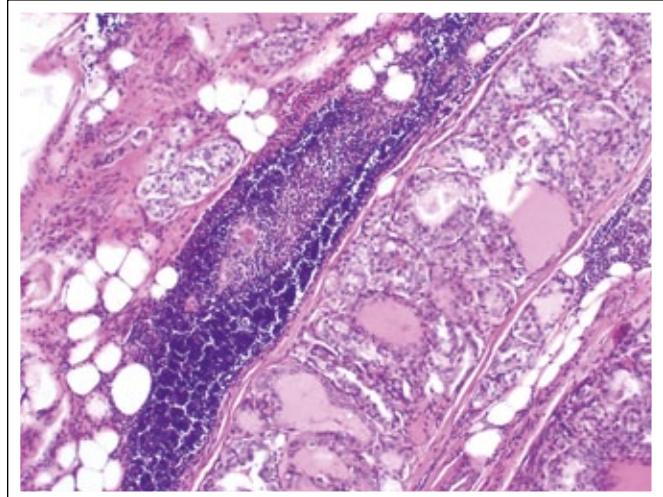


Abbildung 4: HE x40: Tumorformationen mit präexistentem Thymusgewebe (Thymusrinde, Thymusmark mit Hasall'schem Körperchen)

suppressiver Therapie mit Schilddrüsenhormon und ist klinisch weitgehend beschwerdefrei.

Diskussion

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist charakterisiert durch ein langsames Wachstum mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 80–95 % [1]. Fernmetastasen kommen lediglich in 4–15 % der Fälle vor [2, 3], wobei die häufigste Lokalisation die Lunge, gefolgt von Knochen ist [4]. Der hier beschriebene Fall zeigt, wie wichtig es ist, eine Knotenstruma mittels Szintigraphie unabhängig vom TSH-Spiegel abzuklären und bei Bedarf gezielt eine zytologische Untersuchung anzuschließen. Nach aktuellen ATA-Guidelines wäre eine Szintigraphie bei dieser Patientin aufgrund des normalen TSH-Spiegels nicht indiziert gewesen [5]. Auch die postoperative Szintigraphie mit J-123 hatte in diesem Fall eine entscheidende Bedeutung beim Patientenmanagement. Die enge Kooperati-

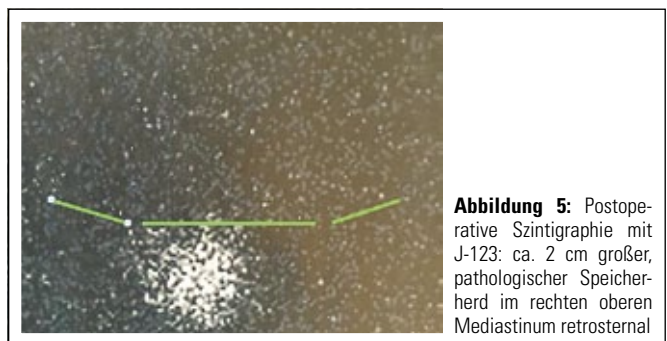


Abbildung 5: Postoperative Szintigraphie mit J-123: ca. 2 cm großer, pathologischer Speicherherd im rechten oberen Mediastinum retrosternal

on mit dem chirurgischen Team und die kurzfristig angesetzte Operation des jodspeichernden Herdes im oberen Mediastinum widerlegte letztendlich die anfänglich vermutete Sarkoidose bei der Patientin, die im posttherapeutischen J-131-Scan abermals bestätigt wurde, wo sich die pulmonalen Herde als Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms erwiesen.

Literatur:

1. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297–306.
2. Aggarwal V, Bhargava PR, Mishra A, Agarwal G. Clinico-pathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 246–7.
3. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variable predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005; 115: 661–7.
4. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Rel Cancer* 2002; 9: 227–47.
5. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Siroos Mirzaei
Institut für Nuklearmedizin mit PET-Zentrum
Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-mail: siroos.mirzaei@wienkav.at



Aktuelles

Neues zum Diabetesmanagement in der Schwangerschaft*

Zusammengefaßt von Dr. H. Baminger

■ Diabetesmanagement in der Schwangerschaft

Diabetesmanagement in der Schwangerschaft betrifft grundsätzlich alle Formen von Hyperglykämie in der Schwangerschaft, auch wenn der Gestationsdiabetes (GDM) den Großteil (> 90 %) ausmacht. Aus therapeutischer Sicht sind Frauen mit Typ-1- (T1DM) und Typ-2-Diabetes (T2DM) die größere Herausforderung, weil eine diabetische Embryopathie vermieden werden muss, was schon vor Konzeption und Schwangerschaft einer optimalen Einstellung bedarf. T1DM erfordert immer die Supplementierung von Insulin in der Schwangerschaft, durch die zunehmende Insulinresistenz ab der 20. Woche noch mehr. Frauen mit T2DM sollten schon vor einer geplanten Schwangerschaft umgestellt werden, weil mit oralen Antidiabetika meist keine gute Einstellung möglich ist. GDM ist eine Ausprägung von Prä-Typ-2-Diabetes. Entsprechend haben betroffene Frauen ein hohes Risiko, später T2DM zu entwickeln; von diesen werden ca. 30 % eine Insulintherapie benötigen.

Blutzuckerkontrolle

Nachfolgende Einstellungen gelten für alle Diabetesformen: Die Blutzuckerwerte sollten nüchtern oder präprandial ≤ 95 mg/dl (falls ohne Hypoglykämie möglich: ≤ 90 mg/dl), 1 h postprandial ≤ 140 mg/dl und 2 h postprandial ≤ 120 mg/dl liegen. Das HbA1c soll $\leq 7,0$ % (besser $< 6,5$ %, möglichst normnahe) sein, wenn dies ohne Hypoglykämien möglich ist. Regelmäßige Blutzuckerkontrollen sowie Ernährungsumstellung sind unbedingt erforderlich. Ein erhöhter HbA1c-Wert vor und während der Konzeption führt bei T1DM zu schlechteren Ergebnissen hinsichtlich Komplikationen [1]. Das Risiko kongenitaler

Fehlbildungen ist perikonzeptionell bei normnahen HbA1c-Werten (< 7 %) gegenüber der Durchschnittsbevölkerung wesentlich erhöht (ca. 40 %), das Risiko perinataler Mortalität in etwa um das Dreifache. Bei HbA1c-Werten > 10 % bestehen sehr stark erhöhte Risiken [2].

Die strenge Einstellung in der Schwangerschaft ist primär nicht für die Mutter, sondern für das Kind bedeutsam, weil bei schlechterem HbA1c höhere Glukosespiegel über die Plazenta zum Fetus kommen und zu fetaler Hyperinsulinämie führen. Diese Kinder sind unmittelbar nach der Geburt für Hypoglykämien gefährdet und haben später ein höheres Risiko für Adipositas und Diabetes.

Blutzuckersenkende Therapie

Die Frauen sollen eine funktionelle Insulintherapie (Basis-Bolus oder Pumpe) haben, damit sie optimal durch die Schwangerschaft kommen.

Hypoglykämierisiko bei T1DM und Schwangerschaft

In der Frühschwangerschaft (6.–18. Woche) ist das Hypoglykämierisiko sehr hoch (3–5× erhöht), v.a. bei jenen Frauen, welche auch schon vorher unter Hypoglykämien gelitten haben, und kann limitierend für eine optimale Therapieeinstellung sein. Hypoglykämieereignisse nehmen mit zunehmender Insulinresistenz, welche sich in der Schwangerschaft entwickelt, ab. Am Ende der Schwangerschaft ist das Risiko gering, aber trotzdem beachtenswert. Dieser Umstand ist aber durch strukturierte Schulungen und v.a. durch Insulinanaloge (kurz- und langwirksame), die beim präkonzeptionellen Diabetes zunehmend verwendet werden, positiv zu beeinflussen.

Blutdruck und Lipide

Hinsichtlich des Blutdrucks gilt ein Zielwert von 130/80 mmHg. ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptoragonisten sind kontraindiziert, Diuretika sollten

nur falls nötig verabreicht werden. Statine, Fibrate und Niacin werden nicht empfohlen. Gallensäurebindenden Substanzen sind unter Beachtung gastro-intestinaler Nebenwirkungen prinzipiell möglich.

Ab drei Monate vor Beenden der Verhütung wird eine Folsäure-Supplementierung (5 mg/d) empfohlen. Außerdem sollten sich Frauen mit Kinderwunsch regelmäßigen Augenkontrollen (Fundus) unterziehen. Im Fall einer Retinopathie ist der Kinderwunsch gegebenenfalls bis zur therapeutischen Stabilisierung verzögern. Kontrollen sollten jedes Trimester, 3 Monate post partum und anschließend je nach Erfordernis einmal jährlich erfolgen.

Daneben sind auch Nierenfunktion und Schilddrüsenfunktion zu beachten.

Bei Übergewicht wird vor Beginn der Schwangerschaft eine Gewichtsreduktion um 5–10 % empfohlen.

Diagnose: GDM – (Neue) Internationale Kriterien

Die neuen Kriterien wurden von der HAPO-Studie anhand kindlicher Outcome-Parameter wie Makrosomie und fetaler Hyperinsulinämie abgeleitet [3]. Darauf basieren die jetzigen Grenzwerte des Zuckerbelastungstests, um GDM zu diagnostizieren. Jede Frau soll in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche mit einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT; 75 g, 2 Stunden) untersucht werden. Die diagnostischen Grenzwerte liegen bei 92 mg/dl (nüchtern), 180 mg/dl (1 h) sowie 153 mg/dl (2 h). Ein Wert genügt für die Diagnose, wenn daher eine Nüchternmessung gleich machbar ist und diese über 92 mg/dl liegt, ist kein OGTT notwendig. (Wichtig: Alle Angaben gelten für Messungen aus dem venösen Plasma).

Seit 2010 ist der OGTT in der 24. –28. Schwangerschaftswoche Teil der Vor-

* Quelle: Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer, Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, beim Diabetes-Dialog Österreich, Jänner 2016

sorgeuntersuchungen im österreichischen Mutter-Kind-Pass. Wichtig wäre eine Testung ganz früh in der Schwangerschaft, um jene Frauen zu identifizieren, die einen vorbestehenden Diabetes (primärer T2DM) haben, da diese wesentlich mehr Behandlung benötigen. Die Kriterien gleichen jenen außerhalb der Schwangerschaft: Nüchternblutzucker > 126 mg/dl, Spontanzucker > 200 mg/dl bzw. HbA1c > 6,5 % – dies entspricht Diabetes in der Schwangerschaft, nicht GDM. Wichtig ist eine ordentliche Durchführung des OGTT, da von diesem abhängt, wie das weitere Vorgehen ist.

■ Therapie von Diabetes in der Schwangerschaft

Therapie des GDM

Bei der Diät gibt es auch bei den neuen Leitlinien keine wesentlichen Änderungen [4]. Bei starkem Übergewicht wird eine Kalorienrestriktion bis zu 30 % empfohlen. Eine günstige Zusammensetzung der Ernährung in der Schwangerschaft liegt bei 45–55 % komplexen Kohlenhydraten [5], 25–35 % Fett und 15–20 % Eiweiß. Die Blutglukose-selbstbestimmung sollte beim GDM mind. 4× tgl. (nüchtern, 1 h postprandial) erfolgen. Sollte der GDM-Zielwert mit diätetischen Maßnahmen nicht erreicht werden, wird eine Insulingabe notwendig.

Welche Insulintherapie?

Bei Frauen mit vorbestehendem Diabetes ist prinzipiell eine präkonzeptionelle Therapie mit Basis-Bolus- oder Pumpentherapie optimal; bei GDM sind verschiedene Strategien möglich, so z. B. die abendliche Injektion eines Basalinsulins, wenn nur der Morgenwert hoch ist, oder eine prandiale Insulintherapie in der Früh zum Frühstück. Die meisten Patientinnen benötigen allerdings Basalinsulin morgens und abends

und ein Kurzzeitinsulin zu den großen Mahlzeiten.

Welche Insuline werden verwendet?

Für die prandiale Insulintherapie werden heute ganz überwiegend Kurzzeitanaloga verwendet, da der 1-Stunden-Wert in den Zielbereich kommen soll. Möglich sind Insulin aspart (größte Studienevidenz vorhanden) und Insulin lispro. Langzeitanaloga sind bei GDM meist nicht wirklich notwendig, man kann aber sowohl Insulin detemir als auch Insulin glargin geben. In der Studie von Mathiesen [6] zu Insulin detemir vs. NPH-Insulin zeigten sich zwar keine Verbesserungen für das Kind, jedoch stieg die Lebensqualität der Frauen. Die Blutzuckereinstellung (z. B. HbA1c, Hypoglykämien) war tendenziell, aber nicht signifikant besser. Bei einer weiteren Studie von Hod et al. [7] zeigte sich bei den Frühgeburten ein signifikanter Vorteil von Insulin detemir. In der Studie von Herrera et al. [8] zeigten sich unter Insulin detemir signifikant weniger symptomatisch und biochemisch verifizierte Hypoglykämien als unter NPH-Insulin.

Alternativen zu Insulin in der Therapie bei GDM?

Metformin wäre eine zusätzliche Option bei Patientinnen mit hohem Insulinbedarf. In einer Studie [9] zeigten sich postprandial niedrigere Blutzuckerspiegel der Mutter sowie weniger neonatale Hypoglykämien, allerdings ist die Frühgeburtsrate ein wenig höher und Metformin ist plazentagängig. Insgesamt scheint Metformin aber sicher zu sein, was sich auch in den Empfehlungen von NICE, IDF und ÖDG widerspiegelt.

■ Resümee

Diabetesmanagement in der Schwangerschaft betrifft alle Diabetesformen. Die

Frauen sollen grundsätzlich eine funktionelle Insulintherapie haben, damit sie optimal durch die Schwangerschaft kommen. Die Blutzuckerwerte sollten nüchtern oder präprandial ≤ 95 mg/dl (ideal: ≤ 90 mg/dl), 1 h postprandial ≤ 140 mg/dl oder 2 h postprandial ≤ 120 mg/dl liegen, das HbA1c bei $\leq 7,0$ % (besser < 6,5 %). Bei der Therapie des GDM führen verschiedene Therapie-strategien in den Zielbereich, die meisten Patientinnen benötigen allerdings Basalinsulin und ein Kurzzeitinsulin. Als Insuline werden überwiegend Kurzzeitanaloga verwendet. Langzeitanaloga sind beim GDM meist nicht notwendig, sowohl Insulin detemir als auch Insulin glargin können gegeben werden.

Literatur:

- [No authors listed]. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1343–53.
- Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1046–8.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1991–2002.
- Österreichische Diabetes-Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2012. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (Suppl 2): 1–128.
- Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Reece MS, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes Care* 2016; 39: 39–42.
- Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2012–7.
- Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 7–13.
- Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 426.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003–15.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 51

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.

Fallbericht: Typ-2-Diabetes und Depression

P. Hofmann

■ Einleitung

Der Typ-2-Diabetes stellt die am weitesten verbreitete endokrinologische Erkrankung dar. Aufgrund vielfältiger ungünstiger gesellschaftlicher Entwicklungen, was vor allem das Ernährungsverhalten, aber auch Sport und Bewegung betrifft, ist ein dramatischer Anstieg an Typ-2-Diabetikern festzustellen. Diese Entwicklung macht naturgemäß auch vor Menschen, die an schweren seelischen Erkrankungen leiden, nicht halt. Hier findet sich aus verschiedensten Gründen ein deutlich höheres Risiko an Diabetes-Typ-2-Erkrankten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dies hat sicherlich damit zu tun, dass Depressionen generell zu einem schlechteren Gesundheitsverhalten führen. Oftmals spielen Psychopharmaka hier eine relevante Rolle, wenn es um Förderung von Appetit und Gewichtszunahme geht. Man darf aber auch nicht übersehen, dass bestimmte Kernsymptome der Depression wie Appetitsteigerung oder Heißhungerattacken zusätzlich zur Entwicklung beitragen können.

In jedem Fall ist die Kombination aus den körperlichen, aber auch psychischen Krankheitsbereichen besonders ungünstig, da es hier sehr häufig zu überadditiven Effekten in Form erhöhter Komplikationsraten und deutlich schlechterer Gesamtprognose kommt. Daher ist es besonders relevant, nach ungünstigen Entwicklungen auf diesem Gebiet zu screenen und im Bedarfsfall auch entsprechend rational-pragmatisch psychopharmakologisch vorzugehen.

■ Fallbericht

Herr B. S., Alter 47, erlebte die Erstmanifestation einer in der Folge rezidivierenden depressiven Erkrankung im Alter von 32 Jahren. Bereits bei der 3. Episode traten psychotische Zeichen hinzu, weshalb eine zusätzliche Gabe von Antipsychotika zur bestehenden antidepressiven Basistherapie notwendig war.

Aus sozialer Perspektive ist Herr S. verheiratet, hat 2 Kinder und ist beruflich erfolgreich in der IT-Branche tätig. Der berufliche Erfolg hat sich insofern ungünstig ausgewirkt, als mehr und mehr an Arbeitsleistung hinzukam und Selbstachtsamkeit im Sinne von gesunder Ernährung und Ausgleichssport in den Hintergrund traten. Aus der Kombination aus ungünstigem Lebensstil und antipsychotischer Medikation hat sich rasch Übergewicht und schließlich Adipositas eingestellt. Im 43. Lebensjahr manifestierte sich ein Bluthochdruck, welcher mit einem Betablocker gut in den Griff zu bekommen war.

Aufgrund teils erheblicher ängstlicher Spannung und Unruhezustände wurde Herr S. auf beruhigende Antidepressiva wie Mirtazapin und Amitriptylin eingestellt. Als Bedarfsmedikation erhielt er über weite Strecken Quetiapin. Durch diesen Ansatz konnte der Leidensdruck erheblich reduziert werden. Es stellte sich jedoch später ein Diabetes Typ-2 ein.

Als erster wesentlicher Schritt wurde eine psychopharmakologische Neueorientierung vorgenommen. Die Rationale dafür war, eine therapeutische Kombination zu finden, die den Herausforderungen eines multimorbiden Menschen gerecht wird – hier geht es um Fragen der Polypharmazie, der Wechselwirkungen, der prophylaktischen Langzeitperspektive. Herr S. war über einen längeren Zeitraum in psychischer Hinsicht stabil. Es stand jedoch zu befürchten, dass der neu hinzu tretende Diabetes das Depressionsrisiko zusätzlich erhöht. Zum Zeitpunkt der Neueinstellung fand sich eine leichte depressive Episode mit einer typischen diabetischen Fatigue und schlechter Grundeinstellung, was die Zuckerwerte und HbA1c anbelangt.

Es gelang in der Folge, Herrn S. erfolgreich auf eine Kombination aus Metformin, Milnacipran und niedrig dosiertem Pregabalin gegen die Unruhe und Angstzustände einzustellen. Im Bedarfsfall sollen Benzodiazepine bzw. Ziprasidon bei psychotischen Symptomen zum Einsatz kommen, was aber bisher noch nicht nötig war. Mit einer Tagesdosis von 150 mg Milnacipran konnte bei guter Verträglichkeit eine nachhaltige Stabilisierung erreicht werden. Es fand sich bisher kein Anhalt auf interaktionsbedingte Symptome, was bei Milnacipran, das nicht über die Leber abgebaut wird und daher nicht interagiert, zu erwarten war. Ziprasidon wurde aufgrund seiner fehlenden Effekte auf die Blutfette, den Zuckerhaushalt und das Gewicht gewählt – aus demselben Grunde auch die Benzodiazepine.

■ Schlussfolgerung

An diesem Fallbeispiel kann eindrücklich dargestellt werden, dass bei von schweren Depressionen Betroffenen, bei denen es tatsächlich aufgrund des erhöhten Risikos zur Ausbildung eines Diabetes Typ-2 kommt, mit einer guten Rationale aus dem Armamentarium der Psychopharmakologie eine Kombination gewählt werden kann, welche hervorragende antidepressive Eigenschaften aufweist und gleichzeitig die Grunderkrankung des Diabetes nicht nur nicht verschlechtert, sondern positiv beeinflusst.

Indem man nicht gegen Windmühlen kämpft, wie zum Beispiel gegen die appetitfördernde Wirkungen bestimmter Psychopharmaka, verbessert sich nicht nur das Wohlbefinden bei steigender Bereitschaft, das Gesundheitsverhalten entsprechend anzupassen, sondern gleichzeitig auch die Güte der Zuckereinstellung, gemessen am HbA1c.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
A-8010 Graz, Hartenaugasse 39
E-mail: gerichtspsychiater@aon.at



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 49

Aktuelles

Wie soll eine BOT (basalinsulinunterstützte orale Therapie) intensiviert werden?

P. Fasching

Die rezenten Leitlinien [1, 2] der diabetologischen Fachgesellschaften sehen den Einstieg in die Insulintherapie beim Typ-2-Diabetes in der Einleitung von 1–2 Injektionen eines langwirksamen Insulins zu der bestehenden Gabe oraler antidiabetischer Medikation (BOT-Therapie; basalinsulinunterstützte orale Therapie). Sinngemäß dient diese Insulinstrategie primär der Unterdrückung von übermäßiger hepatischer Glukoseproduktion während der Nahrungskarenz (Nacht) und ihre Effektivität wird durch die Absenkung erhöhter Nüchternblutzuckerwerte überprüft. Darüber hinaus sind auch unter einer BOT-Therapie die mahlzeitbezogenen Blutzuckerexkursionen bei noch ausreichender eigener Insulinkapazität weniger ausgeprägt, was in einer deutlichen Besserung – sogar Normalisierung – des HbA1c-Wertes resultiert.

Allerdings stellt sich die berechtigte Frage, welchen Weg man in der Therapieintensivierung einschlägt, wenn trotz der akzeptablen Blutzuckerwerte morgens der HbA1c allmählich steigt? Diese klinische Situation weist auf ein postprandiales Problem hin, welches man grundsätzlich mit 3 Optionen lösen könnte:

- zusätzliche Gabe einer Injektion eines schnellwirkenden Insulins zur Hauptmahlzeit mit meistens postprandialen Blutzuckerspitzen (BOT-plus-Therapie),
- Verabreichung eines GLP-1-Rezeptoragonisten zu BOT (= BIT, Basalinsulinunterstützte Inkretin-Therapie),
- Umstellung auf eine 2–3mal tägliche Mischinsulintherapie (für wenig flexible Patienten).

Das komplementäre Wirkprinzip eines Basalinsulins und GLP-1-Rezeptoragonisten [3] mit dem Vorteil der besseren Gewichtskontrolle und Reduktion der Hypoglykämierate neben dem niedrigeren Tagesinsulinverbrauch bei gleichzeitig verbesserten HbA1c macht diese

Therapieoption gegenüber den beiden Insulinstrategien besonders für adipöse Patienten mit hohem Insulinverbrauch attraktiv.

■ GLP-1-Rezeptoragonist in Kombination mit Basalinsulin

Gegenwärtig ist eine Reihe verschiedener GLP-1-Rezeptoragonisten in Europa zugelassen, welche sich pharmakokinetisch in zwei Gruppen einteilen lassen:

- kurzwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid (Byetta®) 2× tgl. s.c.; Lixisenatid (Lyxumia®) 1× tgl. s.c. zur Hauptmahlzeit) und
- langwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten mit konstant erhöhten Serumkonzentrationen über 24 Stunden (Exenatid LAR (Bydureon®) 1× wöchentl.; Liraglutid (Victoza®) 1× tgl. s.c. und Dulaglutid (Trulicity®) 1× wöchentl. s.c.

Für die zwei langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und Dulaglutid wurde ein additiver Effekt der Zugabe eines Langzeitsulins hinsichtlich HbA1c und Gewichtsreduktion ohne relevante Erhöhung des Hypoglykämierisikos nachgewiesen [4, 5], somit liegt für beide auch dieser Einsatz im Zulassungstext vor.

Die kurzwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten werden auch prandiale GLP-1-Mimetika genannt, da durch die rasch ansteigende Konzentration im Serum, welche aufgrund einer Halbwertszeit von 4 bis 6 Stunden wieder in den normalen Nüchternbereich abfällt, vor allem die Magenentleerung verzögert und somit der postprandiale Glukoseanstieg ohne relevante Erhöhung der Insulinsekretion weitgehend unterdrückt wird [6].

Kurzwirksame bzw. prandial wirkende GLP-1-RA-Präparate glätten daher in erster Linie das Blutzuckerprofil wäh-

rend des Tages und wirken weniger stark auf die Nüchternglukose des Folgetages, insbesondere wenn diese Substanzen nur 1× tgl. zur Hauptmahlzeit (z. B. Frühstück oder Mittagessen) lt. Zulassung gespritzt werden (Lyxumia s.c. 1× tgl.) [7].

■ BOT + kurzwirksames Insulin oder BOT + prandialer GLP-1-RA?

Aufgrund oben geschilderter Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Lixisenatid war es naheliegend, diesen prandialen GLP-1-Rezeptoragonisten mit einem stabilen Basalinsulin, wie Insulin Glargine (Insulin Lantus® 1× tgl. s.c.) zu kombinieren. Die meiste Erfahrung liegt auch für Lixisenatid in dieser Kombination vor [8–10]. Die HbA1c-Senkung lag placebokontrolliert bei 0,5 bis 0,6 % HbA1c nach 6 Monaten, wobei vor allem jene Patienten mehr profitierten, bei welchen der Nüchternblutzucker im Zielbereich von unter 120 mg/dl lag, was vor allem für den postprandialen Wirkansatz von Lixisenatid spricht [11] (Abbildung 1).

In diesem Hinblick ist es aber interessant, die Direktvergleichsstudien prandialer GLP-1-Rezeptoragonisten mit schnellwirkendem Insulin zu betrachten. Momentan liegen uns Ergebnisse zweier Studien vor: 4B [12] und GetGoal DUO-2 [13]. In der 4B-Studie (917 Typ-2-Diabetiker, Diabetesdauer 12 Jahre, Beobachtungszeit 30 Wochen zugeordnet zu Exenatid 2× täglich vs. Insulin Humalog 3× täglich zu jeder Hauptmahlzeit verabreicht) demonstriert Exenatid eine gleichwertige Senkung des HbA1c-Wertes (7,2 %) wie Humalog mit einem Vorteil im Sinne der Gewichtsreduktion und niedrigerer Hypoglykämie-Inzidenz. Die GetGoal-DUO-2-Studie vergleicht die Wirksamkeit von Lixisenatid (n = 298) 1mal täglich zu Hauptmahlzeit vs. Insulin glulisin (Apidra®) 1mal täglich zur

Hauptmahlzeit im Rahmen einer BOT-plus-Therapie (n = 298) vs. Insulin glulisin 3x täglich (Basis-Bolus-Therapie, n = 298) über 26 Wochen. Die HbA1c-Senkung war mit 7,2 % in den Gruppen mit 1x täglicher prandialer Intervention ident (7,2 %) und nur geringer unterlegen im Vergleich zur Basis-Bolus-Gruppe (7,0 %). Ebenso zeigte sich auch hier der signifikante Vorteil in der Reduktion hypoglykämischer Episoden und einem stabilen Gewichtsverlauf (–0,6 kg in der Lixisenatid-Gruppe vs. +1,0 kg unter Insulin Glulisin 1x täglich vs. +1,4 kg in der Basis-Bolus-Gruppe). Bemerkenswert war die signifikant stärkere postprandiale Blutzuckersenkung nach der standardisierten Mahlzeit unter Lixisenatid vs. beiden Insulinregimen. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen zeigen beide Studien das häufigere Auftreten der für GLP-1-RA typischen gastro-intestinalen Beschwerden. Zusammenfassend deuten die bisher vorhandenen Daten darauf hin, dass die BIT-Strategie einen einfachen, sicheren und effektiven Weg in der Optimierung des Diabetes-managements nach dem Versagen einer BOT darstellen kann.

■ Langzeitsicherheit – Kardiovaskuläre Endpunktstudien

Mit der ELIXA-Studie [14] wurde erstmals die kardiovaskuläre Sicherheit eines GLP-1-Agonisten nach FDA-Vorgaben belegt. Dafür wurden 6.068 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die innerhalb der vergangenen 120 Tage ein akutes Koronarsyndrom durchgemacht hatten, randomisiert und erhielten entweder Lixisenatid oder Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden antidiabetischen Therapie. Das Kollektiv war v. a. hinsichtlich des Diabetesstatus (mittlere Dauer 9 Jahre, durchschnittliches HbA1c 7,6 %) und ihres kardiovaskulären Status (je 22 % Herzinfarkt bzw. Herzinsuffizienz, 70 % Revaskularisierung vor dem Index-Ereignis) heterogen. Die Patienten erhielten entweder Lixisenatid (Startdosis 10 µg 1x tägl.) oder Placebo. Als kombinierter primärer Endpunkt war das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris definiert.

Bezüglich Auftretens des primären Endpunkts bestand kein Unterschied

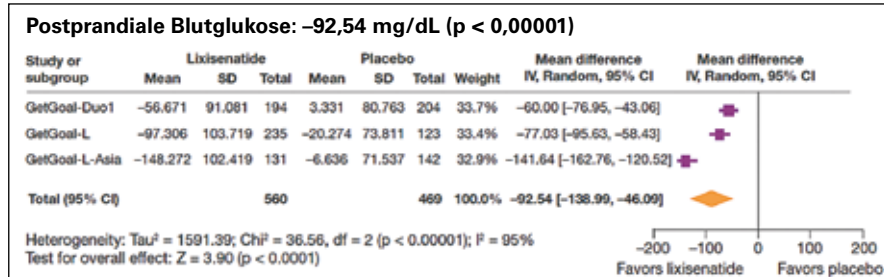


Abbildung 1: Lixisenatid in der Kombination mit Basalinsulin: Signifikante postprandiale Glukosesenkung (mod. nach [11]) © sanofi-aventis Österreich

Tabelle 1: ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) (mod. nach [14]) © sanofi-aventis Österreich

Kardiovaskuläre Ergebnisse (Ereignisse, n [%])

	Lixisenatid (n = 3034)	Placebo (n = 3034)	HR (95 % KI)
1. Endpunkt*	406 (13,4 %)	399 (13,2 %)	1,02 (0,89–1,17)
2. Endpunkt**	456 (15,0 %)	469 (15,5 %)	0,97 (0,85–1,10)
3. Endpunkt***	661 (21,8 %)	659 (21,7 %)	1,00 (0,90–1,11)

Nicht-kardiovaskuläre Ergebnisse (Ereignisse, n [%])

	Lixisenatid (n = 3031)	Placebo (n = 3032)
Schwerwiegende UE	625 (20,6 %)	669 (22,1 %)
Pankreatitis	5	8
Pankreaskarzinom	3	9
System. allerg. Reaktion	27	25

* Kardiovask. Tod + nicht-fataler Herzinfarkt + nicht-fataler Hirnschlag + Hospitalisierung (instabile Angina pectoris); ** 1. Endpunkt oder Hospitalisierung wegen Herzversagen; *** 1. Endpunkt oder Hospitalisierung wegen Herzversagen oder wegen Revaskularisierung; HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

zwischen den Gruppen (Lixisenatid 406/3.034 Patienten, 13,4 %; Placebo 399/3.034 Patienten, 13,2 %; HR 95 %-KI 1,02; 0,89–1,17). In der Lixisenatid-Gruppe waren ein um durchschnittlich 0,27 % niedrigerer HbA1c und ein um 0,7 kg geringeres Gewicht als in der Placebogruppe, jedoch kein Anstieg von schweren Hypoglykämien zu beobachten. Die Kombinationstherapie Basalinsulin (primär Insulin glargin) + Lyxumia (BIT) war bei rund 39 % aller Teilnehmer (n = 3034) in der Lixisenatid-Gruppe sehr stark vertreten. Dieses Kollektiv zeigt auch signifikante Besserung ($p < 0,001$) im HbA1c-Wert (Lixisenatid: 7,23 % vs. 7,5 %; Differenz 0,27 %-Punkte) ohne erhöhte Hypoglykämie-Rate bei günstiger Gewichtssituation (–0,6 kg in der Lixisenatid-Gruppe; keine Gewichtsveränderung unter Placebo).

An unerwünschten Nebenwirkungen traten in der Lixisenatid-Gruppe Übelkeit 4-mal häufiger und Erbrechen 3-mal häufiger auf als unter Placebo. Als wichtige Aspekte sind die niedrige Inzidenz der Pankreatitis und die auf Placebo-Niveau gebliebene Häufig-

keit der Neoplasmen zu erwähnen (Tabelle 1).

■ Fazit

GLP-1-Rezeptoragonisten sind hochpotente und für die Kombinationstherapie mit Basalinsulin sehr gut geeignete Antidiabetika, welche die Forderung nach einer effektiven, individuellen Therapie unter Beachtung der Sicherheit, Akzeptanz und Lebensqualität der Patienten gut erfüllen können.

Literatur:

- Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
- Lechleitner M et al. [Insulin therapy of diabetes]. *Wien Klin Wochschr* 2016; 128 (Suppl 2): S54–S61.
- Nauck MA, Meier JJ. Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 193–5.
- DeVries JH et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012; 35: 1446–54.
- Blonde L et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised,

open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015; 385: 2057–66.

6. Fineman MS et al. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 675–88.

7. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 728–42.

8. Seino Y et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012; 14: 910–7.

9. Riddle MC et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin:

a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013; 36: 2489–96.

10. Riddle MC et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013; 36: 2497–503.

11. Charbonnel B. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Diabetes Complications 2014; 28: 880–6.

12. Diamant M. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2014; 37: 2763–73.

13. Rosenstock J et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs. insulin glulisine QD or TID in T2DM: The GetGoal-Duo2 Evidence-Based Trial

(NCT01768559). 75th Congress of the American Diabetes Association, 2015; Poster 107-LB.

14. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in patients with type 2 Diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertipen. 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.

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

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz, Elisabethinergasse 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.

Insulin bei Typ-2-Diabetes: Leitlinien empfehlen Ausrichtung der Therapie an den individuellen Bedürfnissen der Patienten

Bei Typ-1-Diabetes ist die funktionelle Insulintherapie als Goldstandard etabliert. Für den Typ-2-Diabetes gibt es keine per se überlegene Form der Insulintherapie – wohl aber die Möglichkeit, das Insulinregime bestmöglich an die individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen. Konkrete Hinweise dazu finden sich auch in den neuen Praxisleitlinien 2016 der Österreichischen Diabetes Gesellschaft.

Gemäß internationalem Konsens kann Insulin bei Typ-2-Diabetes grundsätzlich gleichberechtigt mit oralen Antidiabetika (OAD) und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) in allen Behandlungsphasen nach der initialen Metformin-Monotherapie zum Einsatz kommen [1, 2]. Die Indikation zur Insulintherapie ist aber spätestens dann zu stellen, wenn das individuelle Therapieziel mit OAD, gegebenenfalls in Kombination mit GLP-1-RA, nicht erreicht werden kann [1, 3]. In aller Regel ist die endogene Insulinsekretionsfähigkeit zu diesem Zeitpunkt bereits substanziell eingeschränkt. Trotzdem verfügen viele Patienten noch über eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Betazellreserve. Somit hat die Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes zunächst meist supportiven Charakter und muss nicht zwangsläufig dem Anspruch genügen, das physiologische Insulinsekretionsmuster optimal nachzubilden. Für die Praxis der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes folgt daraus, dass die orale Medikation auch nach der Insulinisierung häufig noch wirksam ist und beibehalten wird. Auf der anderen Seite muss die Insulintherapie im individuellen Fall auf den Progressionsgrad und den weiteren Verlauf der Betazelldysfunktion abgestimmt werden [3].

Neben den pathophysiologischen Überlegungen haben patientenbezogene Aspekte wie Diabetesdauer, kardiovaskulärer Status, Komorbiditäten und Kontraindikationen bei der Therapieplanung zentrale Bedeutung [1, 2]. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, inwieweit der Patient und sein Umfeld motivierbar bzw. in der Lage sind, ein vorgeschlagenes Therapiekonzept im Alltag umzusetzen. Nicht zuletzt spielen Lebensstilfakto-

ren, die einfachere Konzepte mit geringeren Anpassungsmöglichkeiten erlauben oder aber flexiblere, aufwendigere Therapieformen erfordern können, eine wichtige Rolle [1, 3–5].

■ Wie in die Insulintherapie einsteigen?

Im Hinblick auf die Umsetzbarkeit und die Akzeptanz der Insulintherapie gilt der Grundsatz, den Einstieg für den Patienten möglichst unaufwendig zu gestalten – im einfachsten Fall mit 1 Insulininjektion pro Tag zusätzlich zur oralen Medikation, samt dazugehöriger Blutzuckermessung, auf deren Basis die kontinuierliche Dosisanpassung erfolgt [6]. In den kürzlich aktualisierten Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) [3] werden zwei Varianten dieser Vorgangsweise gleichwertig angeführt: einerseits die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) als Erweiterung der OAD um ein meist abendlich verabreichtes Basalinsulin, andererseits die Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT), bei der üblicherweise ein Mischinsulinanalogon mit bis zu 30 % Bolusanteil [6] zur Abendmahlzeit appliziert wird. Zentrale Voraussetzung für die Effizienz der Therapie ist in beiden Fällen die Verwendung von Behandlungsalgorithmen mit vorgegebenen Zielbereichen für den Nüchternblutzuckerwert am nächsten Morgen (Prinzip des „Treat to target“) [3, 6].

Im direkten Studienvergleich reduzierte eine MOT mit biphasischem Insulin aspart (30 % prandialer Anteil; BIAsp 30) das HbA1c bei insulinnaiven Patienten über 26 Wochen geringfügig stärker als eine BOT mit Insulin glargin

[7]. Bedingt durch den Bolusanteil des Mischinsulins waren die Blutzuckerwerte nach dem Abendessen und vor dem Schlafengehen in der MOT-Gruppe signifikant niedriger und an allen anderen Messzeitpunkten (insbesondere auch vor dem Abendessen) in beiden Gruppen vergleichbar. Nach Studienende hatten jeweils ca. 45 % der Patienten ein HbA1c < 7 % erreicht. Bei insgesamt niedriger Hypoglykämierate traten unter MOT mehr Unterzuckerungen auf. Der Prozentsatz der Patienten, die ohne Hypoglykämien (tagsüber, nachts, gesamt) ein HbA1c < 7 % erreichten, unterschied sich allerdings nicht zwischen den Gruppen (Abbildung 1).

■ Schrittweise Intensivierung der Insulintherapie

Sowohl BOT als auch MOT haben den Vorteil, das sich die Patienten bei relativ geringem Aufwand (1 Injektion und 1 Blutzuckermessung täglich) mit der Insulinapplikation und dem „Treat to target“-Prinzip vertraut machen können. Dazu kommt, dass die Progression des Betazellversagens nicht vorhersagbar ist und die Zeitspanne bis zur notwendigen Intensivierung individuell variiert. Die schrittweise Intensivierung nach dem „Treat to target“-Prinzip versetzt die Patienten in die Lage, ihr Therapieziel mit so wenig Injektionen wie möglich zu erreichen.

In der bekanntesten Studie zur schrittweisen Intensivierung mit Mischinsulin (1-2-3-Studie [8]) starteten die Teilnehmer mit BIAsp 30 zum Abendessen und intensivierten bei Nichterreichen des HbA1c-Ziels (< 7 %) nach jeweils 16 Wochen auf eine zweizeitige (morgens, abends) und schließlich auf eine dreizeitige (morgens, mittags, abends) Gabe von BIAsp 30. Damit erreichten 41 %, 70 % und 77 % (ein-, zwei- bzw. dreizeitige Mischinsulintherapie) das HbA1c-Ziel [8]. Auf der anderen Seite war die sequenzielle Intensivierung einer BOT (Insulin detemir, IDet) mit 1×, 2× und

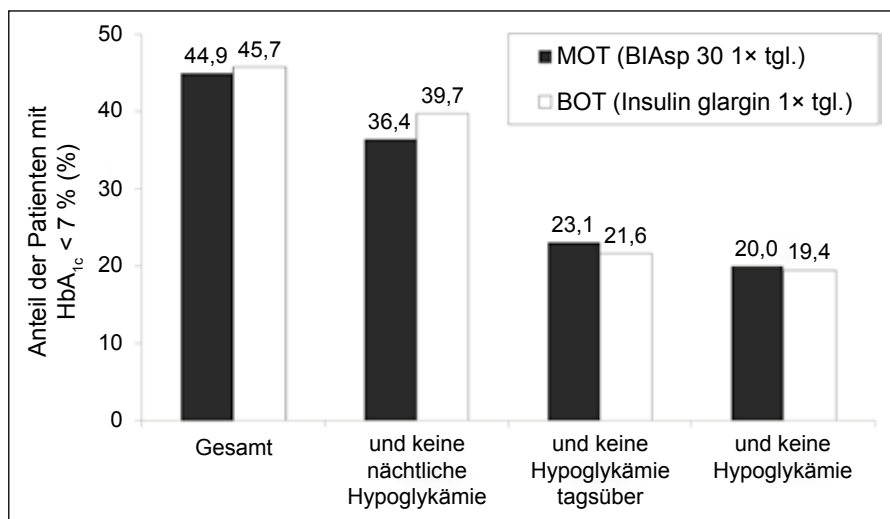


Abbildung 1: Vergleichbare Effektivität von BOT (Insulin glargin) und MOT (biphasisches Insulin aspart mit 30 % prandialem Anteil, BIAsp 30) bezogen auf die Zielwerterreichung (HbA_{1c} < 7 %) ohne Hypoglykämien (mod. nach Strojek K et al. Curr Med Res Opin 2009 [7])

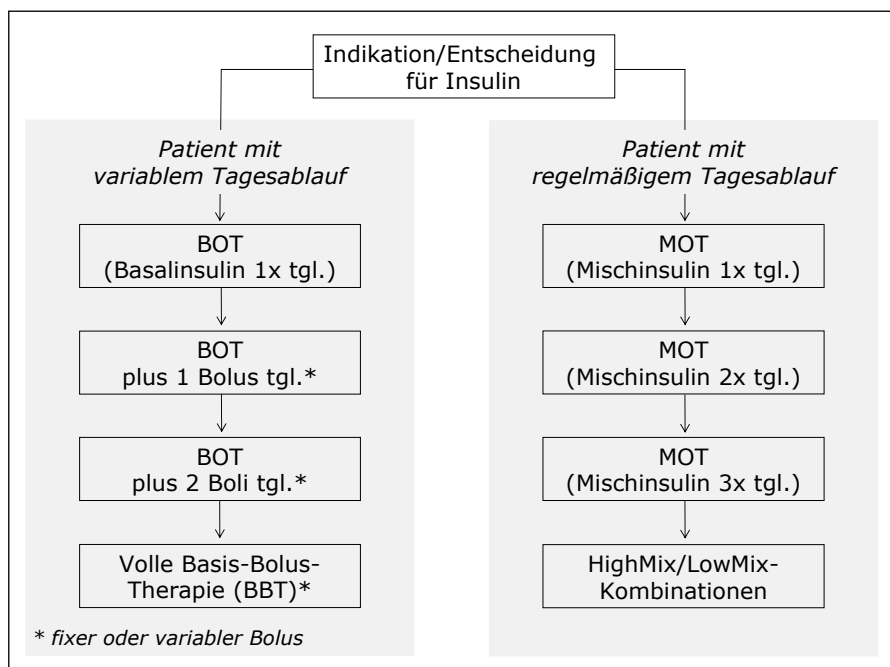


Abbildung 2: Konzepte für den Einstieg und die stufenweise Intensivierung der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes (mod. nach Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft 2016 [3, 6])

schließlich 3x tgl. Insulin aspart (IAsp) einer initialen Basis-Bolus-Therapie (BBT) mit 3 Bolusgaben bezogen auf die HbA_{1c}-Senkung nach 32 Wochen nicht unterlegen (FullSTEP-Studie) [9]. In der sequenziell intensivierten Gruppe waren Hypoglykämien allerdings signifikant seltener und die Drop-out Rate fast um die Hälfte niedriger, 45 % der Patienten benötigten zu Studienende nur ein oder zwei Bolus-Injektionen.

Rezent verglichen Malek et al. [10] eine schrittweise zur BBT intensivierte BOT (IDet 1x tgl., IAsp 1–3x tgl.) mit einer sequenziellen Mischinsulintherapie (BIAsp 30 1–3x tgl.). Die Therapiean-

passung erfolgte in diesem Fall bei insuffizienter HbA_{1c}-Einstellung ($\geq 7\%$) nach 14, 26 und 38 Wochen. Im Verlauf von 50 Wochen führten beide Strategien zu vergleichbaren HbA_{1c}-Reduktionen und Blutzuckertagesprofilen. Mit einer einzigen Injektion täglich waren nach 11 Wochen 13 % (MOT) bzw. 8 % (BOT) im HbA_{1c}-Ziel, nach 38 Wochen und 3 Injektionen täglich waren es 55 % (Mischinsulin) bzw. 46 % (BBT).

■ Das Patientenbild bestimmt die Therapiewahl

Die ÖDG-Praxisleitlinien 2016 präsentieren für den Start und die weitere In-

tensivierung der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes zwei mögliche Vorgehensweisen [3]:

- Das im Positionspapier der US-amerikanischen und der Europäischen Diabetesgesellschaft [1] beschriebene Procedere: BOT als häufigste Form der Insulinisierung, Erweiterung mit prandialem Insulin oder Wechsel auf 2x tgl. Mischinsulin, in weiterer Folge komplexere Basis-Bolus-Therapie;
- BOT und MOT als gleichwertige Einstiegsszenarien, Betonung der Kontinuität des Therapiekonzepts (Erweiterung der BOT grundsätzlich zur BBT, Erweiterung der MOT grundsätzlich zur mehrzeitigen Mischinsulintherapie) (Abbildung 2), ähnlich dem von Malek et al. [10] verwendeten Intensivierungsprotokoll.

Explizit wird in den ÖDG-Praxisleitlinien festgehalten, dass keine Endpunktdaten über den Vorteil einer bestimmten Form der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes vorliegen, sodass sich die Therapiewahl an der Lebenssituation (variabler oder regelmäßiger Tagesablauf) und an den individuellen Bedürfnissen der Patienten ausrichten sollte [3].

Für die BOT als Einstieg in die Insulintherapie sprechen nach Meinung einer österreichischen Expertenrunde [11] unter anderem ein unregelmäßiges Bewegungs- und Essverhalten (insbesondere variable Essenszeiten und der Wunsch nach kohlenhydratarmen abendlichen Mahlzeiten) sowie mäßig ausgeprägte Blutzuckeranstiege nach dem Abendessen. Umgekehrt eignet sich die MOT für Patienten mit regelmäßigem Tagesablauf und kohlenhydrathaltigen Abendmahlzeiten mit prandialem Blutzuckeranstiegen von > 40 mg/dl (Zweistundenwert). Im Sinne der Durchgängigkeit des Therapiekonzepts (Abbildung 2) sollten BOT-Patienten grundsätzlich dazu in der Lage sein, die Therapie bei Bedarf mit kurzwirksamem Insulin zu den Mahlzeiten zu intensivieren (und zu häufigeren Injektionen und Blutzuckermessungen bereit sein). Dafür erlaubt die getrennte Gabe von Basis- und Bolusinsulin flexiblere Mahlzeitengrößen bis hin zum Auslassen einzelner Mahlzeiten. Patienten, für die die Flexibilität der BBT geringere Bedeutung hat, können vom einfacheren Therapieschema der MOT, oft mit nur einem Insulinpen,



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



NovoRapid® ist ...

ihre WAHL

Für den variablen Lebensalltag

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

Erwiesenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil*

Für Menschen mit einem abwechslungsreichen Lebensstil

Verfügbar im NovoPen® 5 mit Erinnerungsfunktion

* Fachinformation NovoRapid® (Stand 12/2015)

Fachkurzinformation:
NovoRapid® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. **NovoRapid® Penfill®** 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. **NovoRapid® FlexPen®** 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. **NovoRapid® PumpCart®** 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone enthält 1,6 ml entsprechend 160 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 12/2015. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen** entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. NovoRapid®, Penfill®, Flexpen®, PumpCart® und Changing Diabetes® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 1515601HCPNR



changing
diabetes®

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

NovoRapid®
(Insulin aspart)

und insgesamt weniger Injektionen und Blutzuckermessungen profitieren [11].

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type-2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
2. Clodi M et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S45–S53.
3. Lechleitner M et al. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S54–S61.
4. Wu T et al. Practical Guidance on the Use of Premix Insulin Analogs in Initiating, Intensifying, or Switching Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2015; 6: 273–87.

5. Mosenzon O, Raz I. Intensification of insulin therapy for type-2 diabetic patients in primary care: basal-bolus regimen versus premix insulin analogs: when and for whom? *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 2): S212–8.
6. Wascher TC. „Gentle Insulinisation“: Insulin bei Typ-2-Diabetes – patientengerecht, einfach, effektiv. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2014; 7: 110–2.
7. Strojek K et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2887–94.
8. Garber AJ et al. Attainment of glycaemic goals in type-2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 58–66.
9. Rodbard HW et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 30–7.

10. Malek R et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve patients with type-2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification. *Diabetes Metab* 2015; 41: 223–30.
11. Round Table Diskussion „Überlegungen zum Einstieg in die Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes“ (Abrahamian H, Grusch B, Lechleitner M, Stingl H, Tomašec G, Wascher TC, Weitgasser R). *Universum Innere Medizin* 2015; 10: 42–4.

Weitere Information:

Dr. Albert Brugger, Medizinische
Abteilung
Novo Nordisk Pharma GmbH
DC Tower
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 7
E-mail: albt@novonordisk.com

UIN: 1616401HCPOV

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Levemir® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin detemir* (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin detemir wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol (Ph. Eur.), Metacresol (Ph. Eur.), Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Levemir® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC Code: A10AE05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information** 04/2016

NovoMix® 30 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information** 01/2016

NovoMix® 50 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 50 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 50 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information** 01/2016

NovoMix® 70 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone. NovoMix® 70 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoMix® 70 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information** 01/2016

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

NovoRapid® Penfill® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone / ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

NovoRapid® PumpCar® 100 Einheiten/ml – Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg). Eine Patrone enthält 1,6 ml entsprechend 160 Einheiten. *Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information** 12/2015

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Changing Diabetes®, Levemir®, NovoMix®, NovoRapid®, FlexPen®, Penfill® und PumpCar® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark.

Adresse Novo Nordisk Pharma GmbH; DC Tower, Donau-City-Strasse 7, 1220 Wien; Tel.: 01/405 15 01-0

Es ist einfacher, als ich dachte

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

Für die einfache und individuelle
Mischinsulintherapie bei Typ 2 Diabetes



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

changing
diabetes®

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



NovoMix® 30
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 50
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 70
(Biphasisches Insulin aspart)

Pharma-News

Das „einfach-wachsen-Programm“: Persönliche Patientenbetreuung für individuelle Bedürfnisse

Das Patientenbetreuungsprogramm von Merck stellt Patienten mit Wachstumshormonstörung eine umfassende Betreuung kostenlos zur Verfügung.

Das Schwesternservice besteht aus drei diplomierten Nurses. Patienten, die das Wachstumshormon-Präparat von Merck – Saizen® – verordnet bekommen haben, bekommen von Anfang an von den Nurses eine persönliche Einschulung für einen einfacheren Therapiestart sowie individuelle Weiterbetreuung und Unterstützung bei der Langzeittherapie.

einfach-wachsen Patientenservice

Sie unterstützen die Patienten im Umgang mit ihrer Therapie und stehen bei Fragen mit Rat und Tat zur Seite.

Zusätzlich steht den Patienten eine kostenlose mehrsprachige Service-Hotline zur Verfügung. In drei Sprachen (Deutsch, Englisch, Türkisch) sind kompetente persönliche Ansprechpartner für die Anliegen der Patienten erreichbar. Egal, ob es sich um Fragen zu den Applikationsgeräten, Bestellungen von Zubehör und Informationsmaterialien han-

delt, oder die Patienten einen persönlichen Termin mit der „einfach-wachsen-Nurse“ vereinbaren möchten.

Des Weiteren können sich Patienten, Angehörige und Interessierte im Internet unter www.einfach-wachsen.de zu allgemeinen Informationen zur Erkrankung und hilfreichen Tipps im Alltag sowie aktuellen Themen informieren.

Weitere Information:

Hotline: 0800/344 322

(Mo bis Fr 8 bis 20 Uhr)

Fax 0800/201 105

E-mail: info@merck-servicecenter.at

www.einfach-wachsen.de

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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 enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon). *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Durch Auflösen mit bakteriostatischem 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. Minderwuchs bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenese (Turner Syndrom). Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF). Minderwuchs (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei der Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrug und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (SDS der Wachstumsgeschwindigkeit < 0 im letzten Jahr). *Erwachsene:* Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen einzelnen dynamischen Test auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen: Beginn im Kindesalter: Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein. Beginn im Erwachsenenalter: Patienten müssen infolge einer Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse an Wachstumshormonmangel leiden, und es muss zumindest ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktin) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Saizen darf nicht bei Kindern angewendet werden, deren Epiphysenfugen bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine 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



saizen®

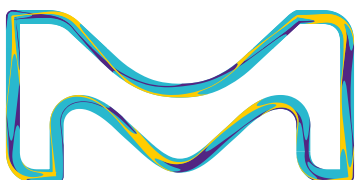
Einfach wachsen!

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

Humalog® 200 IE/ml KwikPen™



Diabetes mellitus ist global gesehen eine Erkrankung mit steigender Prävalenz [1]. Es steigt jedoch nicht nur die Prävalenz, es erhöht sich auch bei Personen mit Diabetes der Anteil mit einem höheren BMI, sowohl bei Typ-2-Diabetes als auch bei Typ-1-Diabetes [2]. Der weltweite Anteil von erwachsenen Diabetes-Patienten mit einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ nahm im Zeitraum zwischen 1980 und 2013 um 27,5 % zu [3].

Bei Typ-2-Diabetes kommt neben dem erhöhten Gewicht auch meist eine stark ausgeprägte Insulinresistenz dazu (ÖDG-Leitlinien) [4]. Viele Menschen mit Diabetes benötigen aufgrund dieser fortschreitenden Insulinresistenz zunehmend höhere Dosen von Insulin. Durch die Intensivierung der Insulintherapie steigt auch die Dosis an Mahlzeiteninsulin. Daher sind neue Therapiestrategien erforderlich, die diesem Umstand in Praktikabilität und Kosten der höheren Insulindosen entgegenwirken können.

Seit 2015 ist in Österreich ein analoges Mahlzeiteninsulin in doppelter Konzentration erhältlich, Insulin lispro (Humalog®) in der Konzentration 200 Einheiten pro Milliliter. Der Humalog® 200 IE/ml KwikPen™ enthält das erste konzentrierte analoge Mahlzeiteninsu-

lin und ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen, zugelassen. Es ermöglicht Patienten mit einem prandialen Insulinbedarf ab 20 Einheiten die gleiche glykämische Kontrolle wie Humalog® bei halbem Injektionsvolumen [5]. Humalog® 200 IE/ml im KwikPen™ verhält sich pharmakokinetisch wie pharmakodynamisch vergleichbar zum bewährten Humalog® 100 IE/ml, sodass bei der Umstellung sowohl betreffend der Wirkung als auch Nebenwirkungen, keine Unterschiede zu erwarten sind (Abbildung 1) [5].

Das doppelt konzentrierte Insulin ist aus Sicherheitsgründen ausschließlich im Fertigpen verfügbar und enthält bei gleicher Größe doppelt so viele Insulineinheiten (600) wie Fertigpens mit Mahlzeiteninsulin in 100 IE/ml-Formulierung (300), sodass sich sowohl der Penverbrauch als auch die Rezeptgebühr für Patienten verringert. Die Einstellung der Einheiten erfolgt wie gewohnt in Schritten von einer Einheit, es ist keine Umstellung von Insulinkonzentrationen in 100 IE/ml auf den Humalog® 200 IE/ml KwikPen™ vorzunehmen. Die Dosisanzeige am Pen gibt genau die Zahl der Einheiten an, die injiziert werden. Die

Applikation mit dem gewohnt einfach zu handhabenden KwikPen™ kann unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten erfolgen, da kein Spritz-Ess-Abstand notwendig ist [5]. Es ergibt sich bei der Verordnung des Humalog® 200 IE/ml KwikPen™ sowohl für den Patienten als auch für die Krankenkasse ein ökonomischer Vorteil gegenüber den Insulinen in der Konzentration 100 IE/ml.

Literatur:

1. IDF Diabetes Atlas. 6th Edition; IDF: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [Accessed April, 2016]
2. Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 465–72.
3. Ng M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766–81.
4. Stadler M et al. [Type 2 diabetes mellitus-screening and prevention]. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (Suppl 2): 4–6.
5. Humalog 200 Einheiten/ml Fachinformation/KwikPen

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:



Mag. Catharina Anna Blagotinsek
Eli Lilly Ges.m.b.H.
A-1030 Wien, Kolblgasse 8–10
Tel. 01/711 78-396
E-mail: blagotinsekca@lilly.com

ATHM/G00172, Mai 2016

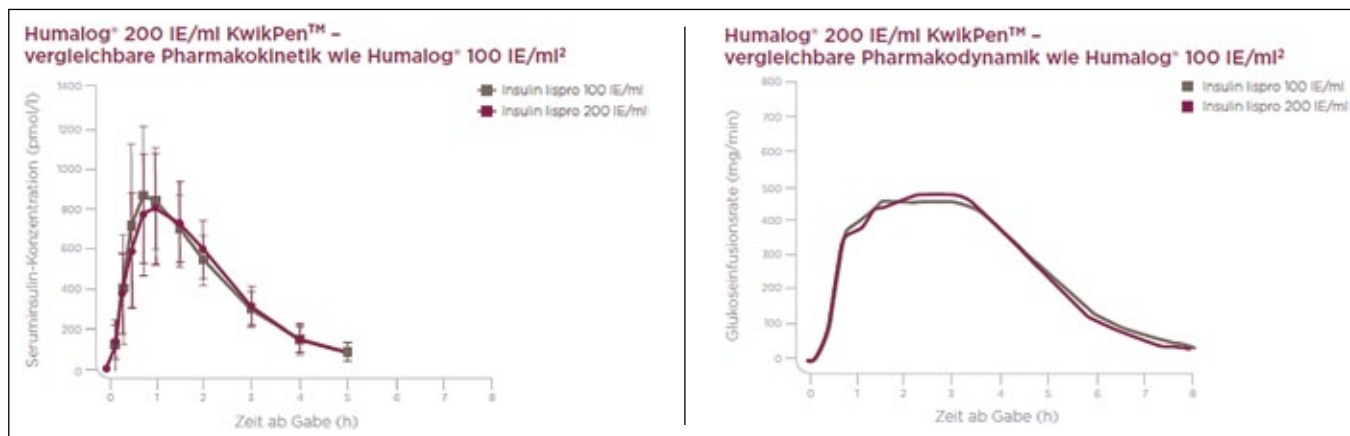
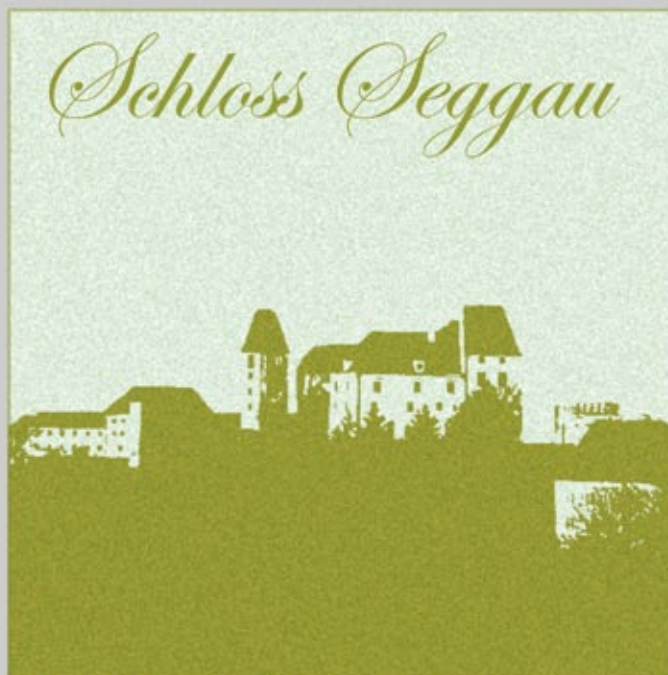


Abbildung 1: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Humalog® 200 IE/ml KwikPen™ (Quelle?)

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Ein ml enthält 200 Einheiten Insulin lispro* (entsprechend 6,9 mg). Jeder Pen enthält 600 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung. *über rekombinante DNA mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *E. coli* hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1. Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend, ATC Code: A10A B04. **4.3. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile:** Metacresol, Glycerol, Trometamol, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes). **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** Januar 2016.

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

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}



www.basalinsulin.at

DIE NEUE GENERATION
INSULIN GLARGIN

VON DEN MACHERN
VON LANTUS®

NEU



Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

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.