

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

3/2016

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Offizielles Organ
folgender Gesellschaften



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

Wachstumsstörung bei SHOX-Defizienz

E. Steichen-Gersdorf, K. Kapelari, S. Hofer

Atypische niedrig-traumatische Femurfrakturen – Zusammenhang mit Komorbiditäten, internistischen und knochenspezifischen Therapien

Ch. Muschitz, R. Kocijan

Rubriken

Der Schilddrüsenfall: Arterielle Gefäßversorgung der Schilddrüse*

H. Strunk, M. Braunfels, L. Konopka

Aktuelles: Pumpentherapie 2016 – was sie kann, wem sie nutzt

S. Zlamal-Fortunat, H. Baminger

Für Sie gelesen: Neue Studien zur Effektivität von Liraglutide (Victoza®) in Kombination mit Metformin

P. Fasching

Für Sie gelesen

H. Leitner

Aktuelles: Diagnose: Positiv eingestellt

R. F. Szeliga

Pharma-News

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Humalog® Mix25™ KwikPen™ – ein ideales Startinsulin!



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

Humalog ^{mix25}™
KwikPen™

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

Inhalt

Editorial	65
V. Stepan	
Wachstumsstörung bei SHOX-Defizienz	67
E. Steichen-Gersdorf, K. Kapelari, S. Hofer	
Atypische niedrig-traumatische Femurfrakturen – Zusammenhang mit Komorbiditäten, internistischen und knochenspezifischen Therapien	71
Ch. Muschitz, R. Kocijan	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Arterielle Gefäßversorgung der Schilddrüse*	78
H. Strunk, M. Braunfels, L. Konopka	
Aktuelles	
Pumpentherapie 2016 – was sie kann, wem sie nutzt	82
S. Zlamal-Fortunat, H. Baminger	
Für Sie gelesen	
Neue Studien zur Effektivität von Liraglutide (Victoza®) in Kombination mit Metformin	84
P. Fasching	
Für Sie gelesen	88
H. Leitner	
Aktuelles	
Diagnose: Positiv eingestellt	91
R. F. Szeliga	
Pharma-News	94
Hinweise für Autoren	99

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz, Elisabethnergasse 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: bis zu 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.

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®


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.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich hoffe, Sie haben einen erholsamen Sommer verbracht und freue mich, Ihnen die Herbstausgabe unseres Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel präsentieren zu können.

Die Frage des kindlichen Minderwuchses ist eine sehr häufig an den pädiatrischen Endokrinologen gestellte. Frau **Prof. Dr. Elisabeth Steichen-Gersdorf** et al. aus Innsbruck beschreiben in ihrem Artikel die häufigste monogenetisch verursachte Form des kindlichen Minderwuchses, die SHOX-Gen-Deletion. Die unterschiedlichen Deletionen zeigen eine breite klinische Ausprägung und sind sicherlich zum Teil nicht ausreichend diagnostiziert. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist essentiell für einen entsprechenden Therapieerfolg.

Im zweiten Beitrag nimmt sich **PD Dr. Christian Muschitz** dem spannenden Thema der atypischen Femurfrakturen an, die es immerhin geschafft haben, eine zum Teil unkritisch eingesetzte osteoprotektive Therapie ins „Wanken“ zu bringen und so einen kritischeren Umgang mit der Therapiedauer bewirkt zu haben. Er stellt eigene retrospektive Daten vor.

Der Schilddrüsenbeitrag ist diesmal eine Darstellung der anatomischen Strukturen mit besonderem Aspekt auf den Schilddrüsen-Ultraschall. **Prof. Dr. Holger Strunk** aus Bonn präsentiert die arterielle Gefäßversorgung der Schilddrüse mit phantastischen Illustrationen.

Eine Reihe anderer Beiträge in den Rubriken runden das Heft ab, besonders hervorheben möchte ich den Artikel von **Dr. Roman F. Szeliga**, Internist und Kommunikationsexperte, in dem es um wertschätzende Kommunikation zwischen Arzt und Patienten geht. Speziell Patienten mit chronischen Erkrankungen brauchen auch einmal Lob und profitieren besonders von einer positiven Gesprächsführung.

Ich hoffe, dass für Sie wieder etwas Spannendes dabei ist und wünsche viel Freude beim Lesen.

Sollte Ihr Interesse und Ihre Freude geweckt worden sein, sich mit den vielseitigen Themen des Faches Endokrinologie und Diabetologie auseinander setzen zu wollen, so würde ich mich – gemeinsam mit meinen Ko-Organisatoren Alois Gessl und Siegfried Schwarz – freuen, Sie beim **6. Intensivkurs Klinische Endokrinologie in Seggau vom 24. bis 26. November 2016** begrüßen zu dürfen. Nähere Informationen finden Sie im vorliegenden Heft auf S. 81.

Mit besten Grüßen

Ihr



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



Doz. Dr. V. Stepan

Herausgeber/Chefredaktion:

V. Stepan, Graz

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien



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

Wachstumsstörung bei SHOX-Defizienz

E. Steichen-Gersdorf, K. Kapelari, S. Hofer

Kurzfassung: Die SHOX-Defizienz ist eine wesentliche Ursache für Kleinwuchs. Der klinische Schweregrad reicht vom idiopathischen Kleinwuchs bis zum Leri-Weill-Syndrom mit mesomelerm Kleinwuchs und Madelung-Deformität. Eine zunehmende Störung der Körperproportionen mit mesomeler Verkürzung der Gliedmaßen wird erst im Schulalter evident. Der Phänotyp einer SHOX-Defizienz ist sehr variabel, auch innerhalb von Familien. Diese Form der Wachstumsstörung stellt eine anerkannte Indikation für eine Wachstumshormontherapie dar.

Schlüsselwörter: SHOX-Defizienz, mesomeler Kleinwuchs, Madelung-Deformität, Leri-Weill-Syndrom

Abstract: SHOX Deficiency Disorders. SHOX haploinsufficiency has been reported in some individuals with idiopathic short stature. The clinical phenotype covers the spectrum from idiopathic short stature, mesomelic short stature to Leri-Weill syndrome. The skeletal dyspropor-

tion increases from early childhood to adulthood. The phenotype is variable even within families. Growth hormone treatment increases height in patients with SHOX deficiency. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (3): 67–70.**

Keywords: SHOX deficiency, mesomelic dwarfism, madelung deformity, Leri-Weill syndrome

■ Einleitung

Kleinwuchs stellt eine häufige Zuweisungsdiagnose für den Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen dar. Die Ursachen sind heterogen und in vielen Fällen multifaktoriell bedingt, mit einer starken genetischen Komponente. Eine der häufigsten monogenetischen Defekte einer Wachstumsstörung mit skelettalen Merkmalen stellt die SHOX-Defizienz („short stature homeobox“) dar. Die geschätzte Häufigkeit beträgt 1: 2500 [1, 2]. Das SHOX-Gen befindet sich in der pseudoautosomalen Region (PAR1) am distalen Ende des kurzen Armes von Chromosom X und Y. Das SHOX-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der eine Rolle in der Chondrozytenfunktion im Bereich der Wachstumsfuge spielt und hier die Proliferation und Differenzierung der Wachstumsfuge steuert [3].

SHOX-Gen-Deletionen sind die häufigste Ursache des Leri-Weill-Syndroms, welches durch dysproportionierten Kleinwuchs mit mesomeler Verkürzung der Extremitäten und Madelung-Deformität gekennzeichnet ist. Die SHOX-Defizienz stellt jedoch ein breites Spektrum an Schweregraden in der Ausprägung dar. So wurden Deletionen und Mutationen im SHOX-Gen auch in einem geringeren Prozentsatz beim idiopathischen Kleinwuchs und mesomelern Kleinwuchs beschrieben. Die Prävalenz bei Kindern mit Kleinwuchs wird in mehreren Studien in steigender prozentueller Häufigkeit vom idiopathischen Kleinwuchs (ISS) über dysproportionierten Kleinwuchs (DSS) bis zum Leri-Weill-Syndrom von 2–90 % angegeben [4–6] (Tabelle 1).

In dieser Übersichtsarbeit soll das Krankheitsbild der SHOX-Defizienz beschrieben werden. Die unterschiedliche Ausprägung im Schweregrad lässt annehmen, dass diese Störung noch unterdiagnostiziert ist. Die klinische Relevanz liegt in der rechtzeitigen Diagnosestellung und möglichen Behandlung dieser Wachstumsstörung mit Wachstumshormon.

■ Klinische Merkmale und Ausprägung

Patienten mit SHOX-Defizienz zeigen eine sehr unterschiedliche klinische Ausprägung mit unspezifischen Merkmalen bei Kindern im Vorschulalter. Charakteristische Zeichen der mesomelen Dysplasie und Madelung-Deformität entwickeln sich meist in der 2. Dekade, können aber auch vollständig fehlen. Die Erwachsenengröße kann entsprechend vom Kleinwuchsbereich bis hin zum unteren Normalbereich variieren. Die familiäre Endlängenprognose wird jedoch in allen Fällen unterschritten. In einer Studie von Munns et al. ergab sich eine Endgröße von $-2,4$ SD ($-14,4$ cm) für Mädchen und $-0,8$ SD ($-5,3$ cm) für Knaben [7]. Spezifisch ist eine flache Wachstumskurve mit zunehmendem kontinuierlichem Abfall von der Wachstumsbahn, weshalb viele Patienten nicht die erwartete Endlänge erreichen. Die phänotypische und intrafamiliäre Variabilität führt zu einem Spektrum von Krankheitszeichen, die vom idiopathischen Kleinwuchs bis zum Leri-Weill-Syndrom reichen, hinweisend auf den Einfluss von modifizierenden und epigenetischen Faktoren. Neben der altersabhängigen Ausprägung spielt auch ein geschlechtsspezifischer Effekt eine Rolle, wobei Frauen stärker betroffen sind als Männer. Eine sichere Genotyp-Phänotyp-Assoziation wurde bisher nicht etabliert.

Die differentielle SHOX-Protein-Expression in verschiedenen skelettalen Regionen führt zu Dysmorphiezeichen, die zum Teil sehr mild ausgeprägt sind und bei ca. 50 % der Patienten vorhanden sind. Am charakteristischen sind die Madelung-Deformität, eine Verkürzung und Verbiegung der Unterarme, eine Mikrognathie und ein hoher Gaumen. Eine muskuläre Hypertrophie mit kräftigem Körperbau wurde statistisch signifikant häufiger beschrieben (Abb. 1). Interessanterweise unterscheiden sich die Merkmale bei SHOX-Defizienz von denen bei Ullrich-Turner-Syndrom, bei dem die Wachstumsstörun-

Tabelle 1: Prävalenz der SHOX-Defizienz

Spektrum	Prävalenz
ISS	2–15 % (< 5 %)
DSS	19 %
LWD	49–90 %

ISS – „idiopathic short stature“, DSS – „disproportionate short stature“, LWD – Leri-Weill-Dyschondrosteosis

Eingelangt am 12.06.2016, angenommen am 15.06.2016

Aus dem Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Steichen-Gersdorf, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie 1, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: Elisabeth.Steichen@i-med.ac.at



Abbildung 1a: Madelung-Deformität, verkürzter und gebogener Unterarm, kräftiger, muskulöser Körperbau

gen teilweise durch eine heterozygote SHOX-Deletion erklärbar sind. Das zusätzliche Fehlen weiterer Gene am X-Chromosom führt hier zu einer komplexen Störung von Wachstum, angeborenen Fehlbildungen und gonadaler Insuffizienz.

■ SHOX-Genetik

Das SHOX-Gen besteht aus 6 Exons und befindet sich in der pseudoautosomalen Region am kurzen Arm von Chromosom X und Y [8, 9]. Diese Region unterliegt einer intensiven meiotischen Rekombination, was die hohe Mutationsrate erklärt. In über 80 % der Fälle kommen Deletionen in der SHOX-Region oder der Downstream-enhancer-Region vor. Die restlichen Fälle setzen sich aus Punktmutationen und kleinen intragenetischen Deletionen zusammen. Der genetische Mechanismus erklärt sich durch die Haploinsuffizienz der Störung. Das Fehlen einer Genkopie führt zur krankheitsrelevanten Störung. In homozygoter Form führt eine SHOX-Defizienz zu einem hochgradigen Kleinwuchs, der mesomelen Dysplasie Typ Langer. Das genetische Wiederholungsrisiko entspricht einem pseudoautosomalen Erbgang und beträgt 50 % für direkte Nachfahren.

Die genetische Untersuchung erfolgt mit einem standardisierten MLPA-Test bzw. einer Sequenzierung.

■ Pathophysiologie

SHOX ist phylogenetisch in den Wirbeltieren exprimiert, nicht jedoch in Nagern einschließlich der Maus. Expressionsstudien wurden daher am humanen Embryo und an Hühnerembryonen durchgeführt. SHOX ist am stärksten in der Mittelportion der Extremitäten exprimiert, mit vorwiegender Verkürzung der Unterarme und Unterschenkel. Die Expression im Bereich des 1. und 2. Kiemenbogens führt zu einer Mikrognathie und hohem Gaumen – Dysmorphiezeichen, die bei genauer Betrachtung häufig beschrieben werden [10].

Histologische Untersuchungen der Epiphysenfuge im Bereich des distalen Radius demonstrierten eine Desorganisation der



Abbildung 1b: Madelung-Deformität, dorsale Subluxation der Ulna

hypertrophen Chondrozyten, welche anstatt der Säulenzonen Zellnester bilden [11]. In-vitro-Experimente zeigen, dass SHOX ein negativer Regulator des „fibroblast growth factor receptor gene“ (FGFR3) ist, welches bei Patienten mit Achondroplasie mutiert ist. Diese Regulation betrifft besonders die mesomelen Segmente, in denen SHOX am stärksten exprimiert ist [7, 9].

■ Radiologische Zeichen

Die drei wichtigsten radiologischen Zeichen der SHOX-Defizienz und des Leri-Weill-Syndroms sind eine dreieckige Ausziehung (Triangulation) der distalen Radiusepiphyse durch eine vorzeitige Fusion der ulnaren Seite sowie ein Abgleiten der proximalen Handwurzelreihe mit Subluxation des Os lunatum. Dadurch entsteht ein spitzer Karpalwinkel bzw. eine Pyramidalisation mit dem Os lunatum an der Pyramidenspitze. Die tropfenförmige Aufhellung der distalen ulnarseitigen Radiusmetaphyse ist ein weiteres charakteristisches Merkmal und wird als „Radiolucency“ bezeichnet. Die asymmetrische Wachstumsstörung im Bereich der distalen Radiusepiphyse verursacht eine Verkürzung und Verbiegung des Radius. Zusammen mit der dorsalen Subluxation der Ulna ergibt sich das Bild einer Madelung-Deformität [3, 12, 13] (Abb. 2).

■ Therapie

Für präpubertäre Kinder mit Kleinwuchs < 2 SD sollte eine Wachstumshormontherapie in einer Dosierung von 45–50 µg/kg Körpergewicht/Tag angeboten werden. Der Therapieeffekt verspricht einen maximalen Größenzugewinn von 7–10 cm. Das individuelle Therapieansprechen ist variabel.

Wachstumsstörung infolge einer SHOX-Defizienz bei Leri-Weill-Syndrom und Turner-Syndrom folgen einer gemeinsamen Ursache. Der Effekt der Wachstumshormontherapie beim Turner-Syndrom wurde in mehreren Studien nachgewiesen und stellt somit eine etablierte Indikation dar. Ein ähnlicher Effekt wurde bei SHOX-defizienten Patienten mit Kleinwuchs prognostiziert. Das Therapieansprechen und die Verbesserung der Endlänge wurde in mehreren Studien in entsprechendem Ausmaß analog zum Turner-Syndrom belegt.

Bei Therapiebeginn in präpubertären Patienten erreichten 57 % der SHOX-Patienten vs. 32 % der Turner-Patienten eine Endlänge von > –2 SD. Das Therapieansprechen war individuell unterschiedlich [2].

■ Entscheidungshilfe für die Diagnostik

Kinder mit SHOX-Defizienz zeigen ein normales intrauterines Wachstum mit normalem Geburtsgewicht. Das postnatale Wachstum ist vermindert mit kontinuierlichem langsamen Abfall von der Perzentilenkurve („catch down“) [7]. Die Mes-

sung der Sitzhöhe und die Beziehung zur Gesamtgröße ermöglichen eine Bestimmung der Körperproportionen. Dabei kann eine Ratio von Sitzhöhe zu Gesamtlänge (SH/L) oder Sitzhöhe zu Beinlänge (SH/BL) berechnet werden. Die Körperproportionen entwickeln sich bis zum Schulalter unverändert normal. Erst ab einem Lebensalter von ca. 8 Jahren ist eine leichte Dysproportionalität durch ein verzögertes Extremitätenwachstum erkennbar. Die Störung der Körperproportionen ist mit dem freien Auge nicht leicht erkennbar und bedarf einer ausführlichen auxologischen Messtechnik.

Praktisches Vorgehen

In der Beurteilung der Störung der Körperproportionen sind mehrere Methoden anerkannt. Die Messung der Sitzhöhe und der Armspanne und die Berechnung eines Quotienten ergibt die beste Vorhersage für das Vorliegen einer SHOX-Defizienz.

1. Extremitäten/Sitzhöhen-Verhältnis (extremities-trunk ratio) nach Binder et al. [13]:

Beinlänge + Armspanne/Sitzhöhe < $195 + 1/2$ Körperhöhe (m)

Dieser Score veranschaulicht in einem mathematischen Modell die Verkürzung der Unterarme und Unterschenkel bei Kindern und Jugendlichen ab dem Schulalter. Binder et al. konnten zeigen, dass Schulkinder > 110 cm mit einer SHOX-Haploinsuffizienz –1 SD unterhalb des größenadaptierten Mittelwerts des Extremitäten/Sitzhöhen-Quotienten lagen. Der Test erreichte in dieser Studie eine 100 % Sensitivität.

2. Extremitäten/Körperhöhen-Verhältnis > +2 SD nach Malacouas et al. [10]

Nachdem nicht standardmäßig die Armspanne bestimmt wird, ist in der endokrinologischen Praxis der Sitzhöhen/Körperhöhen-Quotient bzw. Sitzhöhen/Beinlängen-Quotient ersatzweise zu bestimmen. Der Sitzhöhen/Körperhöhen-Quotient eignet sich als Screeningmethode, um Kinder mit potentieller SHOX-Defizienz herauszufiltern. Die Bedeutung liegt insbesondere in der Selektion von Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs für die SHOX-Diagnostik.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 81–9.
2. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009; 71: 167–72.
3. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 695–702.
4. Binder G, Renz A, Martinez A, Keselman A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4403–8.

5. Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1257–E1265.
6. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306–13.
7. Munns CF, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 987–96.
8. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54–63.
9. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. New roles of SHOX as regu-



Abbildung 2: Radiologische Zeichen der SHOX-Defizienz, Knochenalter 13 Jahre
a) Fusion der ulnaren Radiusepiphyse (Triangulation), siehe Pfeil
b) Aufhellung der distalen Radiusmetaphyse (Radiolucency), *
c) spitzer Karpalwinkel (Pyramidalisation der proximalen karpalen Reihe)

■ Relevanz für die Praxis

Die Messung der Körperproportionen stellt eine entscheidende Methode im diagnostischen Work-up von Kindern mit Kleinwuchs dar. Ein Sitzhöhen/Körperhöhen-SDS > 2 findet sich in der überwiegenden Mehrheit von Patienten mit SHOX-Defizienz. Die Wachstumshormongabe stellt eine anerkannte Therapie zur Verbesserung der Endlänge dar.

lator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9 (Suppl 2): 733–8.

10. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 449–56.

11. Flanagan SF, Munns CF, Hayes M, Williams B, et al. Prevalence of mutations in the short stature homeobox containing gene (SHOX) in Madelung deformity of childhood. *J Med Genet* 2002; 39: 758–63.

12. Child CJ, Kalifa G, Jones C, Ross JL, et al. Radiological features in patients with Short Stature Homeobox-containing (SHOX) gene deficiency and Turner syndrome before and after 2 Years of GH treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 14–25.

13. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diag-

nosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4891–6.

14. Binder G, Rappold GA. SHOX Deficiency Disorders. In: Pagon RA et al. *GeneReviews™*.

University of Washington, Seattle, WA, 1993–2016.

15. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant

human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 245–9.

16. Binder G. Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011; 9 (Suppl 1): 535–7.

A. o. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Steichen-Gersdorf

Studium der Medizin und Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde an der Medizinischen Universität in Innsbruck. Additivfach für Humangenetik, Endokrinologie und Diabetes. Habilitation 1998 und kontinuierliche wissenschaftliche Tätigkeit mit dem Schwerpunkten seltene Erkrankungen, Endokrinologie und Diabetes. Oberärztin am Department für Kinder- und Jugendheilkunde in Innsbruck.



WORKSHOP

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

DER AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Univ.-Prof. DDr. Georg Grimm (Klagenfurt),
OA Dr. Michael Hackl (Klagenfurt)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien),
OA Dr. Josef Brandl (Klagenfurt)

anhand aktueller Fallbeispiele

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten),
OA Dr. Anna Rab (Villach)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien),
OA Dr. Björn Hilmar (Villach)

9.00–13.00 Uhr

Sa 8. Oktober 2016
Seepark Hotel Klagenfurt



ANMELDUNG: medCongress, Gabriele Rech, 2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99, www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos. Anmeldung per Mail an office@medcongress.at **unbedingt erforderlich.**
Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

Atypische niedrig-traumatische Femurfrakturen – Zusammenhang mit Komorbiditäten, internistischen und knochenspezifischen Therapien

Ch. Muschitz, R. Kocijan

Kurzfassung: *Einleitung:* Atypische Femurfrakturen (AFF) sind in der Regel seltene Ereignisse; mehrere Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen AFF und langfristigen knochenspezifischen Therapien (KST) angegeben. Das Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit der AFF und potentielle Assoziationen mit früheren oder laufenden KST zu analysieren. *Methoden:* Analyse von 8.851 kaukasischen weiblichen und männlichen Patienten mit De novo-Hüftfrakturen, die im größten österreichischen Unfallkrankenhaus im Zeitraum von 2000 bis 2013 behandelt wurden. *Ergebnisse:* 194 Patienten mit einer De novo-niedrig-traumatischen subtrochantären / Schaftfraktur wurden identifiziert: 35 atypische und 159 typische Frakturen. Weibliche Patienten waren in beiden Gruppen signifikant älter. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit AFF 9 vs. 18 Monate nach typischen Femurfrakturen ($p < 0,0001$). Herz-Kreislauf-erkrankungen, Sarkopenie, chronische Nierenerkrankungen, Typ-2-Diabetes, Rauchen (aktuell oder Ex-Raucher) und prävalente Fragilitätsfrakturen sowie die gleichzeitige Einnahme von Phenprocoumon, Furosemid und Sulfonylharnstoff wurden häufiger bei AFF-Patienten beobachtet. Wenn auch die

Zahl der Patienten mit laufender KST in beiden Gruppen niedrig war (14,5 %), hatten mehr Patienten in der AFF-Gruppe eine frühere KST (71 % vs 49 %; $p = 0,016$) und erhielten diese Therapien für einen längeren Zeitraum. *Diskussion:* Eine Kombination von schweren Begleiterkrankungen, langfristigen medikamentösen Therapien und die frühere oder laufende Einnahme von KST sind mit einem erhöhten Risiko für eine AFF verbunden.

Schlüsselwörter: atypische Femurfrakturen, Osteoporose, knochenspezifische Therapien

Abstract: Atypical femoral fractures – comorbidities and association with bone-specific therapies. *Introduction:* Although atypical femoral fractures (AFF) are generally rare events, several studies have indicated a potential link between AFF and long-term bone specific therapies (BST). The aim of this study was to analyze the frequency of AFF and potential associations with prior or ongoing BST. *Methods:* 8.851 caucasian female and male patients with de novo hip fractures treated in the largest Austrian level 1 trauma center from 2000–2013 were selected. *Results:* 194 patients with a *de novo* low-

traumatic subtrochanteric/shaft fractures were identified: 35 atypical and 159 typical fractures. Of these patients, concomitant diseases, medication, previous fractures and survival were retrieved and analyzed. Female patients in both groups were significantly older. The median survival was significantly shorter in patients with AFF (9 vs. 18 months; $p < 0.0001$). Cardiovascular disease, sarcopenia, chronic kidney disease, type 2 diabetes, smoking (past or current history) and prevalent fragility fractures were more frequent in AFF patients, as well as the concomitant use of phenprocoumon, furosemide, and sulfonylurea. Though the number of patients with current BST was low in (14.5%) both groups, more patients in the AFF group were previously treated with BST (71% vs 49%; $p = 0.016$), and they received these therapies for a longer time period. *Discussion:* A combination of severe comorbidities, long-term pharmaceutical therapies and a history of previous or ongoing BST were associated with an increased individual risk for AFF. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (3): 71–7.**

Keywords: atypical femoral fractures, osteoporosis, bone specific therapies

■ Einleitung

Osteoporose ist mit niedrig-traumatischen Frakturen, Mortalität und finanzieller Belastung für das Gesundheitssystem verbunden. Hüftfrakturen sind typischerweise im Femurhals bzw. intertrochantär lokalisiert, seltener im subtrochantären oder Schaftbereich des Femurs [1, 2]. Atypische Femurfrakturen (AFF) entstehen in der Regel nach einem minimalen Trauma mit einem charakteristischen röntgenologischen Muster. AFF können Stress- oder Insuffizienzfrakturen sein, möglicherweise aufgrund erhöhter Zugkräfte [3–5]. Die Definition der AFF nach der ASBMR Task Force 2014 ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Femurfrakturen, die nicht diese Klassifikationskriterien erfüllen, werden als typische Femurfrakturen bezeichnet. Fallberichte und Beobachtungsstudien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen einer langfristigen Bisphosphonat-(BP-) Therapie und einer AFF suspektiert. Möglicherweise tragen auch diverse Medikamente zum Risiko einer AFF bei [6–9]. Eine allgemeine Warnung für alle BPs wurde von der FDA und der EMA 2010 und 2011 [10, 11] ausgesprochen.

Obwohl randomisierte Studien gezeigt haben, dass die Behandlung mit BPs das Risiko von osteoporotischen Frakturen reduziert, kann die langfristige Einnahme den Knochenaufbau und die endogene Reparatur von Mikrofrakturen negativ beeinflussen [6, 12, 13]. Studien, die eine potentielle Assoziation mit AFF sahen und vor langfristiger BP-Applikation warnen, sind zum Teil widersprüchlich und aufgrund von Unterschieden in Größe, Design, Ergebnissen und Definition der AFF schwer vergleichbar [2, 14–16].

Tabelle 1: Definition für atypische Femurfrakturen (AFF) nach der ASBMR Task Force 2014 [3].

Hauptkriterien (alle 5 Kriterien müssen erfüllt sein)

Die Fraktur ist nur mit minimalem oder keinem Trauma (wie dem Sturz aus gleicher Höhe) assoziiert.

Die Frakturlinie entspringt am lateralen Kortex und ist anschließend transversal verlaufend.

Vollständige Frakturen laufen durch beide Kortizes und können einen medialen Dorn aufweisen; unvollständige Frakturen betreffen nur den lateralen Kortex.

Die Fraktur ist kein Trümmerbruch.

Lokalisierte periosteale oder endosteale Verdickungen sind am lateralen Kortex zu finden.

Nebenkriterien

Generalisierte Verdickung des Kortex der Diaphyse

Unilaterale oder bilaterale Prodromalstadien wie dumpfe oder brennende Schmerzen in der Leiste

Bilaterale unvollständige oder vollständige diaphysale Frakturen
Verzögerte Frakturheilung

Eingelangt am 12.01.16, angenommen nach Überarbeitung am 02.08.16

Aus der 2. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien

Korrespondenzadresse: OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz, Leiter der Ambulanz für Stoffwechselerkrankungen des Knochens und klinisches Forschungsteam Vinforce, II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, A-1060 Wien, Stumpergasse 13, E-mail: christian.muschitz@bhs.at, www.bhs-wien.at, www.vinforce.at

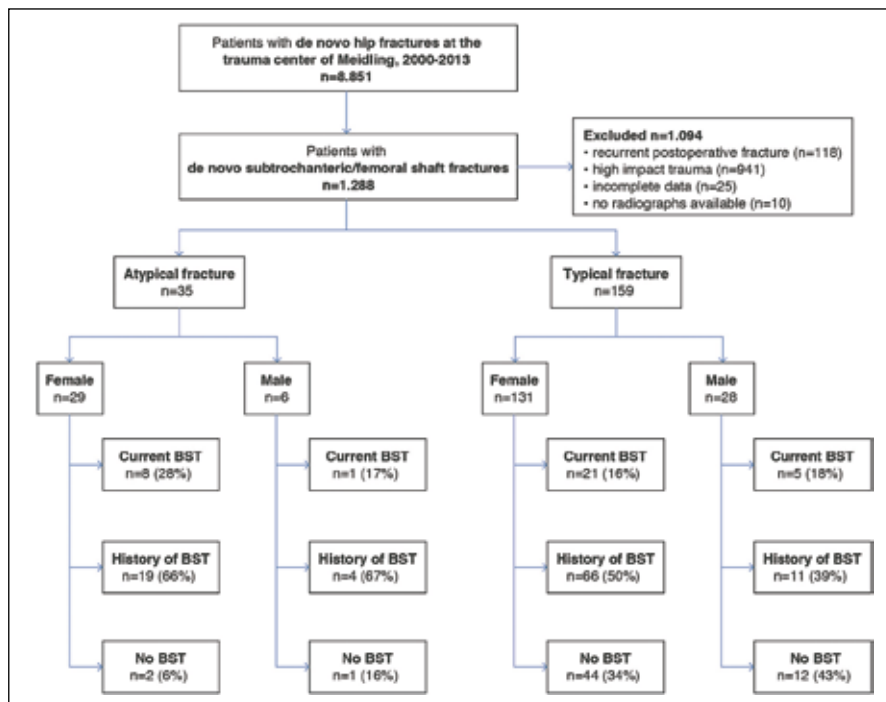


Abbildung 1: Studienpopulation (BST – bone specific therapy) (Reprint with permission from Elsevier from Muschitz C et al. J Clin Densitom 2016; 19 (3): 359–67.)

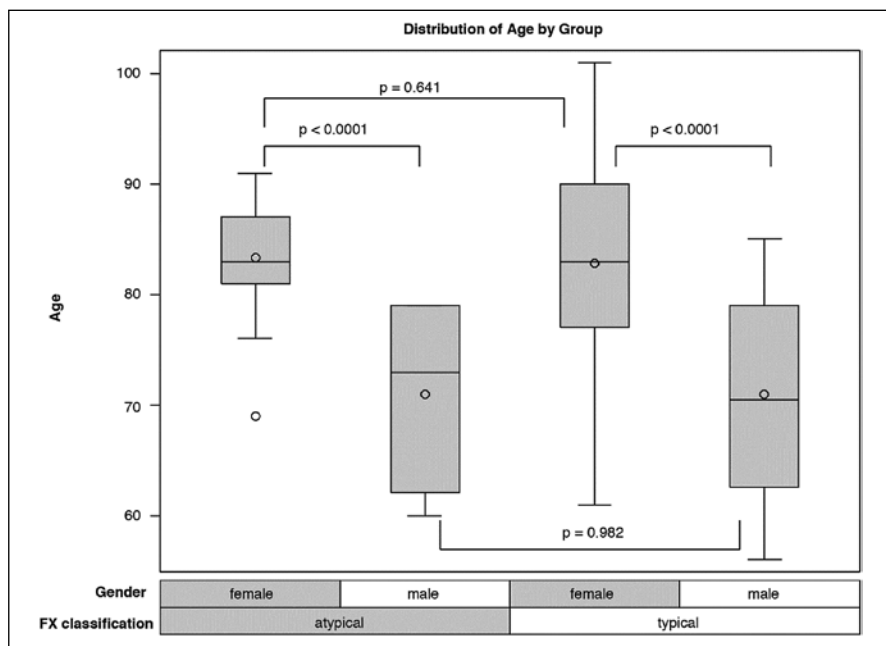


Abbildung 2: Box-Plot der Altersverteilung in der weiblichen und männlichen Patientenpopulation mit subtrochanterären und Femurschaftfrakturen (n = 194). (Reprint with permission from Elsevier from Muschitz C et al. J Clin Densitom 2016; 19 (3): 359–67.)

Das Hauptziel dieser Studie war es, Patienten mit AFF und typischen Frakturen im Hinblick auf die vorherigen oder laufenden knochenspezifischen Therapien (KST) zu vergleichen. Sekundäre Ziele waren die Evaluation potenzieller Assoziationen mit Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und Laborwerten sowie die Überlebensrate bei diesen Patientengruppen.

Methoden

Datenquelle und Studienpatienten

Diese Studie wurde im AUVA-Krankenhaus Wien-Meidling durchgeführt. Dieses Krankenhaus ist das größte Trau-

ma-Zentrum mit > 60.000 neuen ambulanten und stationären Patienten pro Jahr (Einzugsgebiet 1,9 Millionen Menschen). Patienten dieser Studie wurden gemäß der Internationalen Klassifikation (ICD-10 Kodierung) identifiziert. Alle Patienten mit De novo-Hüftfrakturen zwischen Jänner 2000 und Dezember 2013 mit dokumentierter niedrig-traumatischer subtrochanterärer / Femurschaftfraktur, einem rezenten Röntgen und kompletter Krankengeschichte wurden eingeschlossen.

Patientenbezogenen Daten wurden zum Zeitpunkt der Fraktur in der Klinik als auch durch Kontaktieren von Ärzten im niedergelassenen Bereich erhoben, um die jeweilige Dauer der Medikamenteneinnahme (inklusive KST) und die weitere Krankengeschichte nach Spitalsentlassung zu erheben: Demographische Daten (Alter, Geschlecht), Zeitpunkt der Fraktur, Laborwerte, aktuelle Medikation, Begleiterkrankungen und das Überleben nach Fraktur bzw. die jeweilige Todesursache. Knochenmineraldichte- (aBMD-) Messungen innerhalb eines Jahres vor Fraktur wurden ebenfalls erhoben. Sarkopenie wurde als Muskelatrophie, kombiniert mit fortschreitendem Verlust der Muskelfunktion und Gebrechlichkeit und/oder unbeabsichtigtem nicht-ödematösen Gewichtsverlust von > 5 % über ≥ 6 Monate definiert.

Klassifikation der Frakturen

Alle subtrochanterären Femurfrakturen wurden unabhängig voneinander und konsekutiv durch zwei erfahrene und verblindete Radiologen von zwei verschiedenen Zentren analysiert. Die Röntgenbilder wurden auf der Grundlage der von der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) definierten Hauptkriterien kategorisiert [3].

Der häufigste Grund für die Klassifizierung der Frakturen als „typisch“ war eine Verlängerung der Bruchlinie in den Bereich des Trochanter minor. Der zweithäufigste Grund war die Existenz von mehreren Knochenfragmenten oder eine schräge Anordnung der Bruchlinie. Optionale Nebenkriterien standen nicht bei allen Patienten zur Verfügung und wurden daher in die Analyse nicht inkludiert.

Ethische Aspekte

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt die Zustimmung der lokalen Ethikkommission (AUVA-EC-Nummer: 21/2011).

Statistische Analyse

Variablen wurden durch den Median (Quartilsabstand) beschrieben. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse wurde angewandt, um AFF-Patienten und Patienten mit typischen Frakturen in einer multivariablen, Bias-bereinigten Analyse zu vergleichen. Dadurch konnte eine mögliche Überschätzung einzelner Effekte reduziert werden. Zweiseitige p-Werte $< 0,05$ wurden als Hinweis auf statistische Signifikanz betrachtet. Alle statistischen Berechnungen wurden an Patienten, nicht auf der Basis von Frakturen berechnet. Wenn ein Patient eine atypische und eine typische Fraktur gleichzeitig hatte, wurde er als AFF-Patient berücksichtigt.

Ergebnisse

Zwischen 2000 und 2013 wurden insgesamt 8851 Patienten mit De novo-Hüftfraktur im Traumazentrum Meidling behandelt: 3337 (37,7 %) mit Schenkelhalsfraktur, 3233 (36,6 %) mit intertrochantärer Fraktur und 1288 (14,5 %) Patienten mit subtrochantärer oder Femurschaftfraktur. Der Anteil der niedrig-traumatischen Frakturen war 73,2 % für den Oberschenkelhals, 76,4 % für die intertrochantäre Region und 27,1 % für den untersuchten subtrochantären/Schaftbereich. Abbildung 1 zeigt den Patientenfluss der Studienpopulation, mit 35 AFF (18 %) und 159 typischen Frakturen (82 %). Insgesamt betrug der Anteil der AFF an der Gesamtpopulation 0,39 %. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich, aber weibliche Patienten waren signifikant älter als die männlichen Patienten unabhängig vom Frakturtyp (Durchschnittsalter: 83 vs 73 Jahre; $p < 0,001$; Abbildung 2). Die mittleren aBMD-T-Werte waren in ca. 75 % aller Patienten osteopenisch mit höheren T-Werten bei AFF-Patienten ($p = 0,011$) (Tabelle 2). Patienten mit einer AFF hatten signifikant niedrigere Hämoglobin- und Thrombozytenwerte bzw. höhere Werte der alkalischen Phosphatase, des CRPs und des Kreatinins. Die Kalzium- und 25-OH Vitamin D-Spiegel waren bei AFF-Patienten niedriger (2,24 vs 2,33 mmol / l, $p = 0,013$), das iPTH höher (67 vs 56 pg / ml, $p = 0,006$).

Vergleichende statistische Berechnungen identifizierten Begleiterkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, Schilddrüsenunterfunktion, Typ-2-Diabetes, chronische Niereninsuffizienz Grad 3–4 und Sarkopenie signifikant häufiger bei AFF-Patienten (Tabelle 3).

Hypothyreose wurde häufiger in der weiblichen Population (21,2 % vs 2,9 %, $p = 0,012$) beobachtet, während Epilepsie (1,9 % vs 8,8 %, $p = 0,068$) und Typ-2-Diabetes (41,2 % vs

Tabelle 2: Patientencharakteristika, Knochenmineraldichte (aBMD) und Laborbefunde zum Zeitpunkt der Fraktur (die aBMD wurde bei einem Median von 12 Monaten vor dem Bruch, Vitamin D, Kalzium, iPTH bei einem Median von 9 Monaten vor / nach dem Bruch bewertet).

Median; Interquartilen	Frakturtyp		P-Wert	Bereich
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)		
Alter Studienpopulation (Jahre)	82 (79; 86)	82 (74; 88)	0,722	
Frauen	83 (81; 87)	83 (77; 90)	0,641	
Männer	73 (62; 79)	71 (63; 79)	1,0	
BMI	22,3 (19,6; 23,9)	22,8 (19,6; 24,6)	0,247	
Areal BMD				
L1–L4 (verfügbar: 72 %; 81 %)	-2,3 (-2,6; -1,0)	-2,7 (-3,3; -1,9)	0,011	
Hüfte (verfügbar: 75 %; 82 %)	-2,3 (-3,0; -1,8)	-2,6 (-3,1; -1,9)	0,233	
Labor				
Hämoglobin (g / dl)	9,1 (8,8; 9,6)	12,0 (11,3; 13,4)	$< 0,001$	12–16
Thrombozyten (g / l)	205 (131; 232)	228 (182; 275)	0,009	150–370
Alkalische Phosphatase (IU / L)	99 (69; 122)	70 (59; 99)	0,00	43–160
CRP (mg / L)	89 (79; 101)	55 (34; 89)	$< 0,001$	< 50
Glukose (mg / dl)	130 (113; 175)	128 (113; 145)	0,189	70–100
HbA1c (%)	7,5 (7,2; 8,5)	7,6 (6,9; 8,2)	0,135	$< 6,0$
Kreatinin (mg / dl)	1,08 (0,93; 1,99)	0,96 (0,81; 1,32)	0,010	0,6–1,1
PTT (sec)	27,9 (25,5; 30,3)	26,1 (24,2; 29,2)	0,009	25,1–36,5
TSH (uU / ml)	1,45 (0,64; 2,19)	2,01 (1,29; 2,45)	0,097	0,4–4,0
25-OH Vitamin D (ng / ml)	16,7 (11,5; 17,6)	19,0 (14,1; 23,0)	0,001	> 30
Kalzium (mmol / L)	2,24 (2,20; 2,33)	2,33 (2,21; 2,42)	0,013	2,10–2,58
iPTH (pg / mL)	67 (52,8; 87)	56 (49,1; 67,6)	0,006	14,8–83,1

24,4 %, $p = 0,046$) häufiger in der männlichen Studienpopulation zu finden waren.

Es fanden sich mehr Patienten mit AFF, die gleichzeitig ACE-Hemmer, Furosemid, Sulfonylharnstoff, Acetylsalicylsäure ($p < 0,05$ für alle) oder Phenprocoumon einnahmen. Auch die Anzahl der ehemaligen und aktuellen Raucher ($p < 0,0001$) war in der AFF-Gruppe höher (Tabelle 4).

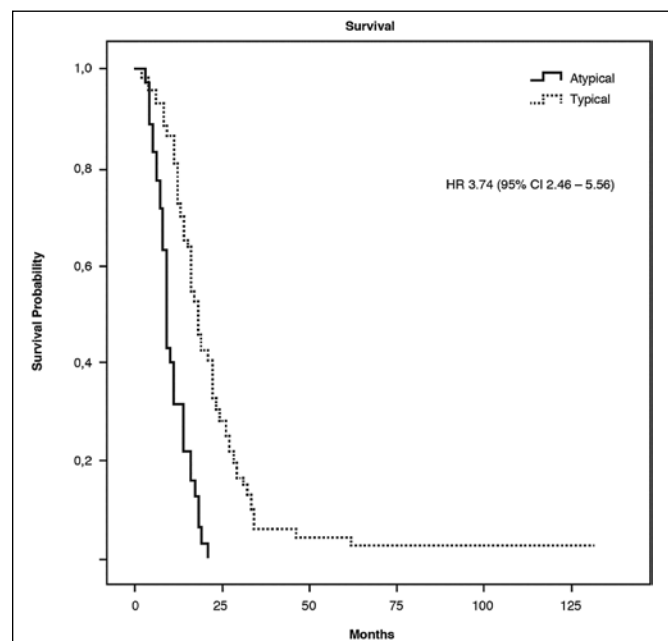


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot der Überlebensrate bei Patienten mit atypischen und typischen subtrochantären und Femurschaftfrakturen ($p < 0,0001$). Die an Alter und Geschlecht angepasste Hazard Ratio für AFF-Patienten beträgt 3,74 (95 % CI 2,46–5,56). (Reprint with permission from Elsevier from Muschitz C et al. J Clin Densitom 2016; 19 (3): 359–67.)

Tabelle 3: Begleiterkrankungen und aktuelle Medikationen (Odds Ratios von AFF [zu Vergleich mit „Ja“ vs „Nein“]; Chi-Quadrat oder nach Fisher-Exact-Test. KST = Knochenspezifische Therapie; n.e. = nicht erhoben)

Begleiterkrankungen n (%)	Frakturtyp		Odds Ratio	P-Wert
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)		
Arterielle Hypertonie	31 (88,6)	118 (74,2)	2,69	0,069
Arteriosklerose	19 (54,3)	58 (36,6)	2,07	0,051
COLD / Asthma	6 (17,5)	20 (12,6)	1,44	0,583
Demenz	13 (37,1)	44 (27,7)	1,54	0,266
Epilepsie	0	6 (3,8)	n.e.	0,594
Chronische Herzinsuffizienz	19 (54,3)	40 (25,2)	3,53	< 0,005
Koronare Herzerkrankung	15 (42,9)	58 (36,5)	1,31	0,481
Kardiomyopathie	2 (5,7)	10 (6,3)	0,90	1,000
Vorhofflimmern	12 (34,3)	37 (23,3)	1,72	0,175
Hyperlipidämie	15 (42,9)	40 (25,2)	2,23	0,035
Hypothyreoidismus	2 (5,7)	11 (6,9)	0,82	1,000
Hypothyreose	11 (31,4)	24 (15,1)	2,58	0,023
Schlaganfall	7 (20,0)	19 (12,0)	1,84	0,264
Rheumatoide Arthritis	2 (5,7)	10 (6,3)	0,90	1,000
Sarkopenie	16 (45,7)	38 (23,9)	2,68	0,009
Typ-2-Diabetes	15 (42,9)	38 (23,9)	2,39	0,002
Chronische Niereninsuffizienz III / IV	24 (68,6)	60 (37,4)	3,60	< 0,005
Medikamente, n (%)				
Aktuelle KST	9 (25,7)	26 (16,4)	1,77	0,192
ACE-Hemmer	20 (57,1)	55 (34,6)	2,52	0,013
Betablocker	12 (34,3)	47 (29,6)	1,24	0,582
Furosemid	24 (68,6)	58 (36,5)	3,80	< 0,005
Hydrochlorothiazid	12 (34,3)	49 (30,9)	1,17	0,689
Statine	23 (65,7)	82 (51,6)	1,80	0,129
Phenprocoumon	10 (28,6)	11 (6,9)	5,38	< 0,001
Protonenpumpeninhibitoren	25 (71,4)	99 (62,2)	1,51	0,307
H2-Rezeptor-Antagonisten	3 (8,6)	12 (7,6)	1,15	0,737
Insulin	7 (20,0)	19 (12,0)	1,84	0,270
Metformin	11 (31,4)	28 (17,6)	2,14	0,065
Sulfonylharnstoff	8 (22,9)	9 (5,7)	4,94	0,001
Acetylsalicylsäure	6 (17,1)	60 (30,7)	0,34	0,020
Clopidogrel	2 (5,7)	9 (5,6)	1,01	1,000
SSRI	17 (48,6)	59 (37,1)	1,60	0,208
Trizyklische Antidepressiva	7 (20,0)	18 (11,3)	1,96	0,170
Antiepileptika	2 (5,7)	8 (5,0)	1,14	1,000
Levothyroxin	11 (31,4)	41 (25,8)	1,32	0,495
Thyreostatika	5 (14,3)	10 (6,3)	2,48	0,153
Methotrexat	1 (2,9)	10 (6,3)	0,44	0,692
Glukokortikoide	1 (2,9)	4 (2,5)	1,14	1,000
TNF- α -Inhibitoren	0	1 (0,6)	n.e.	1,000
Kalzium und / oder Vitamin D	18 (51,4)	58 (36,5)	1,84	0,101

AFF-Patienten hatten häufiger vertebrale ($p = 0,063$), nicht-vertebrale ($p = 0,003$) oder Hüftfrakturen ($p < 0,005$) in der Anamnese. Darüber hinaus hatten Patienten mit AFF deutlich mehr bilaterale Hüftfrakturen (22,9 % vs 11,3 %, $p < 0,005$).

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einer typischen Hüftfraktur betrug 18 Monate im Vergleich zu 9 Monaten in der AFF-Population ($p < 0,0001$; Abbildung 3) mit einer alters- und geschlechtsadjustierten Hazard Ratio von 3,74 für AFF. Die häufigsten Todesursachen waren terminale Herzinsuffizienz, Lungenentzündung, Urosepsis und Nierenversagen ohne signifikante Unterschiede in beiden Populationen (Tabelle 4).

64 % der Patienten mit AFF und 84 % mit typischen Frakturen hatten keine antikatabole Therapie (orale / iv-Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen), dual wirkende Substanzen (Strontiumranelat) oder eine anabole Therapie (Teriparatid) zum Zeitpunkt der Fraktur (Tabelle 5).

Mehr als 70 % der Patienten mit einer AFF-Anamnese hatten eine KST in der Anamnese im Vergleich zu 49 % ($p = 0,016$) bei Patienten mit einer typischen Fraktur. Die Dauer dieser Therapien variierte sehr stark in beiden Gruppen mit einer längeren medianen Anwendungszeit in der AFF-Population ($p = 0,012$). Die mittlere Dauer seit dem Absetzen dieser Therapien bis zur Fraktur betrug $19,5 \pm 18,8$ Monate in der AFF-Gruppe vs $11,6 \pm 17,4$ Monate ($p = 0,007$; Tabelle 5).

Nach Firth's Bias-Korrektur der vergleichenden Statistik fanden sich eine Schilddrüsenunterfunktion (OR 2,82), ein fortgeschrittenes Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (OR 4,22), Furosemid (OR 5,92) und Phenprocoumon (OR 5,59), aber weder Alter noch Geschlecht als signifikante Einflussfaktoren für eine AFF (Tabelle 6). Beide, unia- als auch multivariate Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss des KST-Status bei AFF- und typischen Femurfraktur-Patienten.

Diskussion

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass AFF seltene Ereignisse sind. Der Anteil an allen Hüftfrakturen war 0,39 % bzw. 2,7 % aller subtrochantären / Femurschaftfrakturen; dies ist im Einklang mit zuvor veröffentlichten Daten [17].

Aktuelle Publikationen verweisen auf einen Anstieg der Inzidenz von subtrochantären / Femurschaftfrakturen auf der Grundlage der Dauer der BP-Therapie mit einer Verdreifachung im fünften Jahr im Vergleich zum ersten Jahr [18]. Andere Studien berichten, dass Patienten mit AFF jünger und meist asiatischer Herkunft sind bzw. öfters an Osteoporose erkrankt sind und eine BP-Therapie haben [19].

Zwischen Patienten mit AFF und typischen Femurfrakturen wurde kein Unterschied in der Einnahme einer aktuellen KST bzw. deren Therapiedauer gefunden. Im Gegensatz dazu war der Anteil der AFF-Patienten mit einem BP in der Anamnese signifikant höher. Darüber hinaus hatten AFF-Patienten mit

früherer BP-Therapie eine längere mittlere Therapiedauer. Im Gegensatz dazu hatte eine Mehrheit der Patienten mit typischer Femurfraktur keine knochen-spezifische Vortherapie erhalten. Die durchschnittliche Dauer seit dem Absetzen von BP war in der AFF-Gruppe höher. Supprimierte Knochenformation zusammen mit reduzierter Aktivität von Osteoblasten und Matrixsynthese gilt als ein möglicher Pathomechanismus für ein erhöhtes nicht-vertebrales Frakturrisiko [20]. Eine Studie bei postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren evaluierte die Knochenmikroarchitektur bei Glukokortikoid-naiven Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Diabetes, die eine AFF während der Langzeit-Behandlung mit Bisphosphonaten erlitten hatten. Es wurde kein Zusammenhang mit alterierter Mikroarchitektur beobachtet, was darauf hindeutet, dass es andere individuelle oder prädisponierende Faktoren zu geben scheint [21].

In unserer Studie waren weiblichen Patienten mit AFF älter. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Studiengruppen gefunden [22].

Die Krankengeschichte der Patienten zeigte einen höheren Anteil an AFF-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes-Typ 2 und fortgeschrittenen Stadien der CKD. Unzureichende Aldosteron- und Parathormon- (PTH-) Sekretion ist stark mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vergesellschaftet, die in 54 % der AFF-Patienten gegenüber 25 % in der Gruppe typischer Frakturen beobachtet wurden [23]. Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen chronischer Herzinsuffizienz und katabolem Knochenumbau mit stark veränderten OPG- oder RANKL-Spiegeln wurde vor kurzem veröffentlicht [24, 25].

In dieser Studie nahmen signifikant mehr Patienten mit AFF gleichzeitig Phenprocoumon ein. Dieses ist dafür bekannt, dass es bei langjähriger Einnahme die Knochenmasse und die Knochenneubildung reduziert [26, 27]. Der Anteil der Personen mit fortgeschrittenen Stadien der CKD und BP-Vorbehandlung war ebenfalls signifikant höher bei Patienten mit AFF. Der negative Einfluss der CKD auf die Knochenqualität und das Frakturrisiko wurde bereits mehrfach beschrieben [28, 29]. Fast doppelt so viele Patienten mit AFF hatten eine laufende Therapie mit Furosemid. Reduzierte Serumkalziumspiegel und erhöhte PTH-Spiegel, die sich zusätzlich negativ auf den Knochenmetabolismus auswirken, scheinen das Frakturrisiko weiter zu erhöhen [30, 31].

Tabelle 4: Frakturklassifizierung, Lifestyle-Komponenten, Ursache der Fraktur und Tod bei Patienten mit AFF bzw. typischen Femurfrakturen (n.e. = nicht erhoben).

N (%)	Frakturtyp		Odds Ratio	P-Wert
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)		
Geschlecht				
Bevölkerung			1,03	0,948
Frauen	29 (82,9)	131 (82,4)		
Männer	6 (17,1)	28 (17,6)		
Klassifizierung				
Komplett	35 (100)	150 (94,3)	n.e.	0,368
Inkomplett	0	9 (5,7)		
Bilateraler Bruch	8 (22,9)	18 (11,3)	4,63	< 0,005
Lebensstilfaktoren				
Rauchen (ehemalig / aktuell)	27 (77,2)	49 (30,8)	7,58	< 0,0001
Alkohol (ehemalig / aktuell)	20 (57,1)	92 (57,9)	0,97	0,096
Lebensumstände				
Zuhause	20 (57,1)	113 (71,5)		0,232
Pflegeheim	11 (31,4)	35 (22,2)		
Krankenhaus	4 (11,4)	10 (6,3)		
Ursache der Fraktur				
Sturz aus Stand, traumatisch	32 (91,4)	156 (98,1)		0,073
Atraumatisch	1 (2,9)	0		
Kein Rückruf, berichtete niedrig-traumatische FX	2 (5,7)	3 (1,9)		
Prävalente Fragilitätsfrakturen				
Vertebral	18 (51,4)	55 (34,6)	2,00	0,063
Non-vertebral	15 (42,9)	31 (19,5)	3,10	0,003
Hüfte	12 (34,3)	15 (9,4)	5,01	< 0,005
Alle Frakturen	32 (91,4)	86 (54,1)	9,05	< 0,0001
Todesursache				
Terminale Herzinsuffizienz	13 (38,2)	73 (50,7)	n.e.	
Pneumonie	9 (26,5)	20 (13,9)		
Urosepsis	6 (17,7)	15 (10,4)		
Lungenembolie	3 (8,8)	11 (7,4)		
Herzinfarkt	0	7 (4,9)		
Insult	1 (2,9)	7 (4,9)		
Nierenversagen	2 (5,9)	9 (6,3)		

Signifikant mehr Patienten mit AFF litten an Diabetes-Typ 2. Unzureichende Blutzuckerkontrolle mit kortikaler Porosität und eingeschränkter Stammzellmobilisierung [32, 33] sind bekannte deletäre Effekte auf die Knochenqualität. Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Antidiabetika und Frakturrisiko untersucht haben, sind spärlich und ergeben inkonsistente Ergebnisse [34, 35].

Auch der Anteil der Patienten mit Hypothyreose war in der AFF-Gruppe höher, was möglicherweise auf einen reduzierten Knochenstoffwechsel hinweist [36].

Sarkopenie beeinflusst ebenfalls negativ den Knochenstoffwechsel und die Knochenqualität und könnte zur Entwicklung einer AFF beitragen [37].

Patienten mit AFF hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit nach Fraktur. Neben der Schwere der Hüftfraktur scheint die Anamnese einer früheren Fraktur das Überleben von älteren Patienten zu beeinflussen [38].

Tabelle 5: Aktuelle oder frühere Knochen-spezifische Therapien (KST) bei Patienten mit atypischen und typischen subtrochantäre oder Femurschaftfrakturen.

Aktuelle KST N (%)	Frakturtyp		P-Wert
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)	
Keine spezifischen Medikamente	26 (74,3)	133 (83,7)	
Alendronat	3 (8,6)	12 (7,6)	
Risedronat	0	2 (1,3)	
Ibandronat (iv)	3 (8,6)	5 (3,1)	
Zoledronsäure	2 (5,7)	2 (1,3)	
Denosumab	0	3 (1,9)	
Raloxifen	0	1 (0,6)	
Strontiumranelat	1 (2,9)	1 (0,63)	
Teriparatid	0	0	0,192*
Dauer der laufenden Therapie			
Median (Interquartilen), Monate	2 (0, 9)	3 (1; 05)	0,210
Anamnese einer KST, n (%)			
Keine spezifischen Medikamente	10 (28,6)	81 (50,9)	
Alendronat	13 (37,1)	29 (18,2)	
Risedronat	2 (5,7)	10 (6,3)	
Ibandronat (iv)	1 (2,9)	17 (10,7)	
Zoledronsäure	0	6 (3,8)	
Denosumab	0	2 (1,3)	
Raloxifen	3 (8,6)	6 (3,8)	
Strontiumranelat	6 (17,1)	7 (4,4)	
Teriparatid	0	1 (0,63)	0,016*
Dauer der Vortherapie			
Median (Interquartilen), Monate	36 (0; 64)	0 (0; 48)	0,012
Dauer vom Absetzen der Therapie bis zur Fraktur			
Median (Interquartilen), Monate	15 (0; 32)	0 (0; 16)	0,007

* Globaler p-Wert vergleicht „keine Medikamente“ vs. „Medikamente“

Diese Studie hat Limitationen: Es war nicht möglich, die Dauer der Begleiterkrankungen und Begleitmedikation abgesehen von KST zu evaluieren. Aufgrund der geringen Anzahl von AFF-Patienten und das Fehlen einer Kontrollgruppe ohne Frakturen konnte kein Risikomodell mit Korrekturen für multiple Vergleiche berechnet werden. Die Auswirkung einzelner Risikofaktoren konnte somit nicht bewertet werden.

Diese Studie bestätigt, dass AFF bei kaukasischen weiblichen und männlichen Patienten mit osteoporotischen Hüftfrakturen generell selten sind. Eine Kombination von schweren Begleiterkrankungen, langfristige medikamentöse Therapien, prävalente Frakturen, sowie frühere oder laufende langfristige KST in der Anamnese könnten das individuelle Risiko für eine AFF erhöhen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keinen Interessenkonflikt an.

Tabelle 6: Bereinigte Odds Ratios (OR, nach Bias-Korrektur) aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell für Patienten mit atypischen Femurfrakturen.

Parameter	OR	95 % CI	P-Wert
Alter	0,99	0,94–1,04	0,613
Geschlecht	1,86	0,54–6,36	0,324
Hypothyreose	2,82	1,02–7,81	0,046
Chron. Niereninsuffizienz III / IV	4,22	1,67–10,67	0,002
Furosemid	5,92	2,29–15,28	0,001
Sulfonharnstoff	3,19	0,93–11,00	0,066
Phenprocoumon	5,59	1,86–16,85	0,002
Trizykl. Antidepressiva	4,96	1,42–17,37	0,012

■ Relevanz für die Praxis

- Atypische Femurfrakturen (AFF) sind sehr selten.
- Viele Patienten haben eine laufende knochenspezifische Therapie in der Anamnese.
- Eine Kombination von schweren internistischen Begleiterkrankungen und die Einnahme von medikamentösen Therapien sind häufiger bei-AFF Patienten.
- AFF-Patienten haben eine kürzere Überlebenszeit nach Fraktur im Vergleich zu Patienten mit einer typischen Femurfraktur.

Literatur:

- Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.
- Michelson JD, Myers A, Jinnah R, et al. Epidemiology of hip fractures among the elderly. Risk factors for fracture type. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 311: 129–35.
- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1–23.
- Morin S, Godbout B, Wall M, et al. Lower limb geometrical parameters in the pathogenesis of bisphosphonate-associated atypical femur fractures. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl. 1): Abstract 1095.
- Martelli S, Pivonka P, Kersh M, et al. Atypical femoral fractures are associated with high cyclic tensile strain regions during walking. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl. 1): Abstract MO 0074.
- Odvina CV, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 161–8.
- Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353–62.
- Meier RP, Perneger TV, Stern R, et al. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012; 172: 930–6.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783–9.
- <http://www.fda.gov/Safety/Medwatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm229244.htm>
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf
- Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, et al. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001–2008. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 3–11.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004523.
- Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1729–37.
- Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010; 362: 1848–9.
- Güerri-Fernández RC, Nogués X, Quesada Gómez JM, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 162–8.
- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728–37.
- Wang J, Ward M, Bhattacharyya T, et al. Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures among US Medicare beneficiaries with part D coverage. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl. 1): Abstract LB-M023.
- Adams A, Xue F, Wang J, et al. Atypical femoral fracture risk factors: a population-based case-control study. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl. 1): Abstract FR 0342.
- Odvina CV, Zerwekh JE et al. Severely suppressed bone turnover: a potential compli-

cation of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–301.

21. Zanchetta MB, Diehl M, Buttazzoni M et al. Assessment of bone microarchitecture in postmenopausal women on long-term bisphosphonate therapy with atypical fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 999–1004.

22. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 553–60.

23. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* 2014; 63: 20–31.

24. Chen HY, Lin CC, Chiu YL et al. Serum fetuin A and chemerin levels correlate with hepatic steatosis and regional adiposity in maintenance hemodialysis patients. *PLoS One* 2012; 7: e38415.

25. Leistner DM, Seeger FH, Fischer A et al. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 769–77.

26. Pietschmann P, Woloszczuk W, Panzer S, et al. Decreased serum osteocalcin levels in phenprocoumon-treated patients in phenprocoumon-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 66: 1071–4.

27. Van Haarlem LJ, Knapen MH, Hamulyák K, et al. Circulating osteocalcin during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1998; 60: 79–82.

28. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1049–59.

29. Liu WC, Yen JF, Lang CL, et al. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *Scientif World J* 2013; 837573.

30. Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 142–6.

31. Drinka PJ, Krause PF, Nest LJ, et al. Determinants of parathyroid hormone levels in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 328–31.

32. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3: 949–57.

33. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1493–7.

34. Lapane KL, Yang S, Brown MJ et al. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013; 30: 527–47.

35. Fronczek-Sokół J, Pytlík M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 412–7.

36. Turner MR, Camacho X, Fischer HD et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d2238.

37. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement

from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014; 79: 122–32.

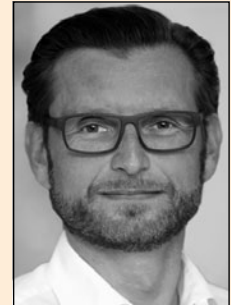
38. Ha YC, Baek JH, Ko YB et al. High mortality and poor morbidity after hip fracture in patients with previous vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 547–52.

OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz

2000 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde an der Universität Wien – Dissertation: *Osteoporotische Frakturen unter Tamoxifen-Therapie*. 2000–2004 Facharztausbildung für Radioonkologie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie der Medizinischen Universität Wien. 2004–2009 Assistenzarzt für Innere Medizin in Facharztausbildung mit Rotation in sämtliche Abteilungen des KH Barmherzige Schwestern Wien. 2009 Facharzt für Innere Medizin. 2014 Additivfacharzt Rheumatologie, Notarzt. 2016 Habilitation an der Medizinischen Universität Wien – Thema: „Treatment Options for Severe Postmenopausal and Male Idiopathic Osteoporosis“.

2006 IOF-Zertifikat Osteodensitometrie (DVO Modul 1), 2009 Osteologe DVO Modul 2 + 3. Seit 2006 Teamkoordinator der klinisch-osteologischen Arbeitsgruppe Vinforce am KH Barmherzige Schwestern Wien. Seit 2009 Stationsführender Oberarzt der II. Medizinischen Abteilung im KH Barmherzige Schwestern Wien. Seit 2010 Leiter der Osteoporose-Ambulanz ebenda.

Klinische Forschung Osteologie: Mikroarchitektur des Knochens bei jungen Patientinnen und Patienten mit Fragilitätsfrakturen, Knochenmineraldichte, Knochenqualität, neue therapeutische Ansätze. Klinische Forschung Rheumatologie: Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens bei chronisch entzündlichen und endokrinologischen Erkrankungen.



Der Schilddrüsenfall

Arterielle Gefäßversorgung der Schilddrüse*

H. Strunk, M. Braunfels, L. Konopka

Der im Folgenden wiedergegebene Artikel ist ein Auszug aus einem im Rahmen des Dreiländertreffens 2015 in Davos gehaltenen Refresherkurses zur Rekapitulation der komplexen Anatomie der Halsregion (Abb. 1). Im Rahmen dieses kurzen Exzerptes möchte ich sozusagen „mittendrin“ anfangen und mich direkt der arteriellen Gefäßversorgung der Schilddrüse zuwenden.

Inkonstant, in zirka 10 % der Fälle, finden wir – oft in der Medianlinie gelegen – die A. thyroidea ima. Diese sollte vor

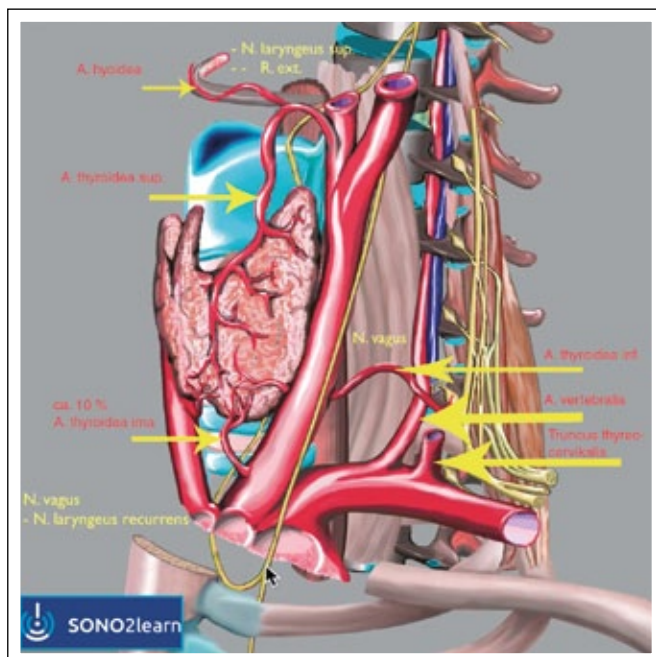


Abbildung 1: Arterien und Nerven im Hals

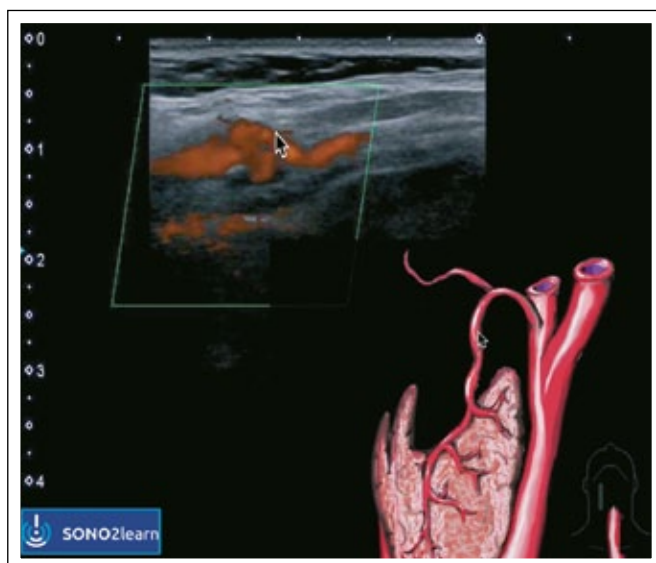


Abbildung 2: A. thyroidea superior im Längsschnitt

*Auszug aus einem Refresherkurs, gehalten auf dem Dreiländertreffens 2015 der Österreichischen, Deutschen und Schweizer Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, September 2015, Davos, Schweiz

einer geplanten Tracheotomie sonographisch ausgeschlossen werden, da es bei einer Verletzung dieser zu schwer kontrollierbaren Blutungen kommen kann. Weiter kranial geht aus der Arteria carotis externa die A. thyroidea superior ab, welche den oberen Pool der Schilddrüse und den Isthmus versorgt (Abb. 2). Ein Ast der oberen Schilddrüsenarterie, die A. hyoidea, versorgt das Zungenbein. Die A. thyroidea superior ist der erste Seitenast der A. carotis externa. Im Farbdoppler erkennt man sehr schön, wie die A. thyroidea superior aus dieser entspringt und nach kaudal zum oberen Schilddrüsenlappen verläuft (Abb. 2). Wie stets möchten wir – wie bei jedem anderen Organ – auch hier die zweite Ebene betrachten. Im Querschnitt sehen wir hier im Farbdoppler dorsal gelegen die A. carotis interna, ventral davon die A. carotis externa mit dem Austritt der A. thyroidea superior, ATS genannt (Abb. 3). Diese verläuft zunächst nach lateral und dann weiter nach kaudal, bis sie auch hier in den oberen Schilddrüsenlappen eintritt.

Nun zur **A. thyroidea inferior**: Aus der A. subclavia tritt als erster Ast die A. vertebralis hervor, danach der Truncus thyreo-cervicalis, aus dem die A. thyroidea inferior entspringt (Abb. 1). Diese ist eine wichtige Arterie für die spätere Flussgeschwindigkeitsmessung der Schilddrüsendurchblutung. Die A. thyroidea inf. verläuft zum unteren Schilddrüsenpol, welchen sie arteriell versorgt. Hier sehen wir einen Längsschnitt durch die rechte Arteria subclavia mit dem angedeuteten Abgang der A. carotis communis (ACC). Im distalen Verlauf der A. subclavia geht als erster Ast die A. vertebralis hervor, als zweiter Ast entspringt der Truncus thyreo-cervicalis (Abb. 4).

Nach der Längsdarstellung nun die Querdarstellung des Truncus thyreo-cervicalis-Abganges aus der A. subclavia. Wir sehen hier die Aufzweigung in die Arteria thyroidea inferior und in die Muskelarterien (Abb. 5). Die A. thyroidea inferior verläuft bogenförmig dorsal der A. carotis communis zum unteren Pol des Schilddrüsenlappens (Abb. 6). Optimalerweise sucht man die A. thyroidea inferior im Längsschnitt an ihrem Kreuzungspunkt dorsal der ACC. Unterhalb der Schilddrüse kreuzt sie die ACC dorsal. Hier bildet sie einen markanten Schnitt, wo sie gut gefunden und verfolgt werden kann (Abb. 7). Wir sehen im lateral angesetzten Längsschnitt tangential angeschnitten die A. vertebralis und davor die Gabelung des Truncus thyreo-cervicalis in die Muskeläste und die A. thyroidea inferior. Diese zieht lateral der Karotis nach kranial, wo sie zum Beispiel für die Thyreoiditis-Diagnostik gut vermessen werden kann, mit einem typischen parenchymatösen Flussprofil mit niedrigem Widerstandsindex (RI). Weiter



Abbildung 3: A. thyroidea superior, A. carotis interna, A. carotis externa im Querschnitt

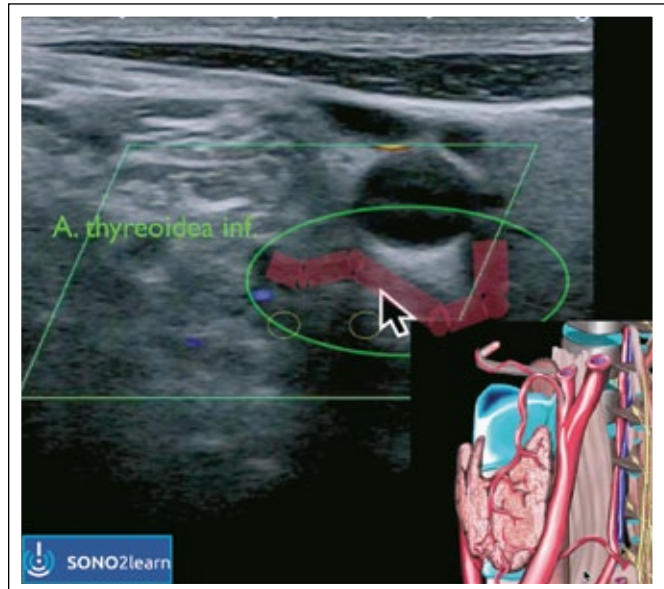


Abbildung 5: Querschnitt: Schematischer Verlauf der A. thyroidea inferior

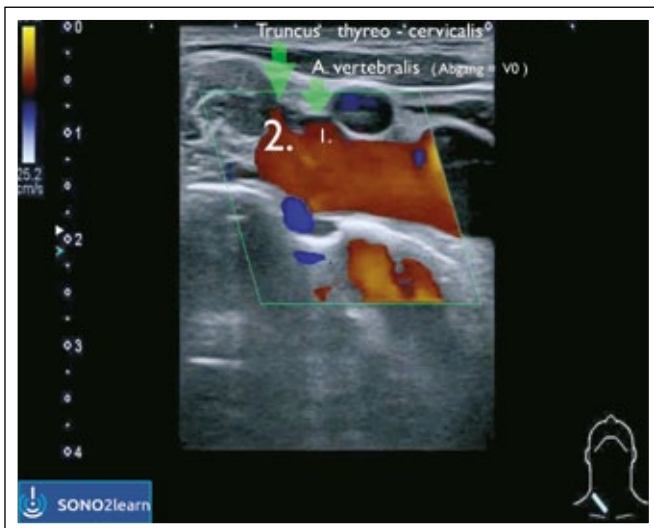


Abbildung 4: Abgang des Truncus thyreo-cervicalis aus der A. subclavia

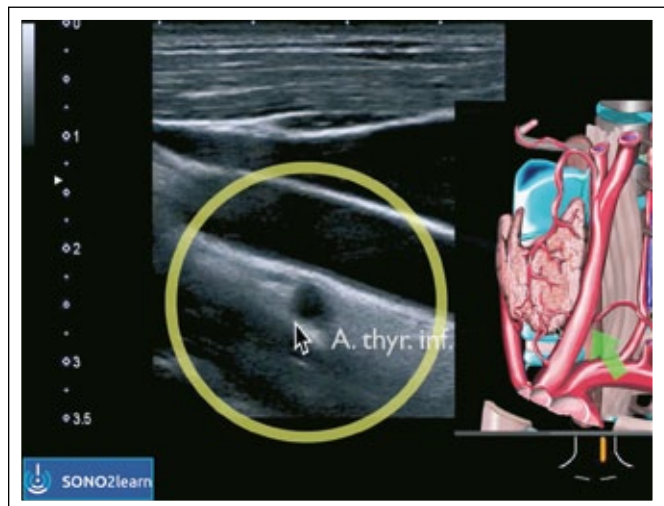


Abbildung 6: Längsschnitt: Verlauf der A. thyroidea inferior dorsal der A. carotis communis

distal folgt die Unterkreuzung der ACC und dann der deszendierende Schenkel medial der ACC, um am inferioren Schilddrüsenpol zu münden.

Wenden wir uns nun dem **Nervus vagus** zu, dessen Äste den Schilddrüsengefäßen sehr nahe kommen. Der zweite Vagusast, der Nervus laryngeus superior, begleitet die A. thyroidea superior auf ihrem Weg zur Schilddrüse (Abb. 1). Der Vagus-Hauptstamm verläuft zwischen V. jugularis und A. carotis nach kaudal. Unterhalb des Aortenbogens gabelt er sich auf: Ein Ast verläuft zum Herzen und zu den Abdominalorganen, ein weiterer als Nervus laryngeus recurrens zur Innervation der Stimmbänder. Auch sonographisch können wir den Nervus vagus darstellen. Wir sehen ihn hier zwischen V. jugularis und A. carotis eingebettet, wie er lateral des Schilddrüsenlappens nach kaudal verläuft. Wenden wir den Schallkopf in den



Abbildung 7: Lateraler Längsschnitt mit A. thyroidea inferior

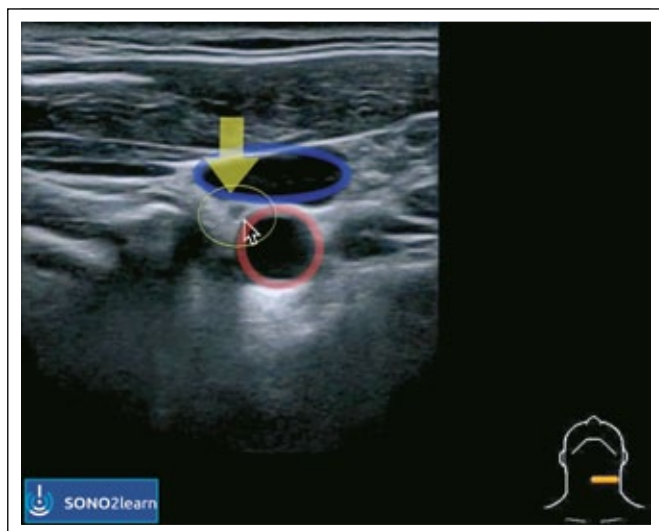


Abbildung 8: N. vagus im Querschnitt

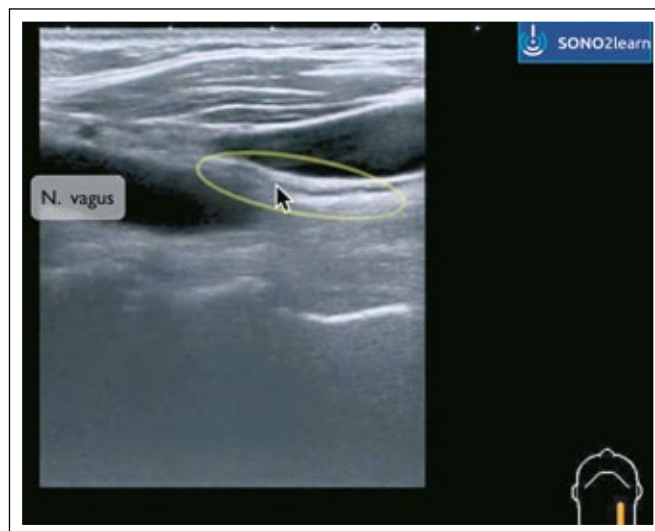


Abbildung 9: N. vagus im Längsschnitt

Längsschnitt, so können wir den relativ Lumen-dicken Nervus vagus auch im Längsschnitt darstellen (Abb. 8, 9).

Wenn auch nur ein kurzer Auszug, hoffen wir doch, Ihnen hiermit eine kleine Rekapitulation Ihrer Kenntnisse zur arteriellen Gefäßversorgung der Schilddrüse geboten zu haben.

Alle Abbildungen: © sono2learn

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Holger Strunk

Oberarzt an der Radiologischen Universitätsklinik Bonn

D-53127 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25

E-mail: Holger.Strunk@ukb.uni-bonn.de



PERIODIKOPHILIE

griech. Liebe zu Fachmagazinen

Wow! Danke, was für eine Motivation.

Nervös war ich, als über 250 MedizinerInnen gefragt wurden, was sie mit mir im Alltag so anfangen. Mir ist vor Freude ein Blatt aus dem Kern gefallen, als ich erfahren habe, dass ich, **die medizinische Fachzeitschrift, mit Abstand die wichtigste Informationsquelle und Handlungsgrundlage** unserer Top-ÄrztInnen bin.

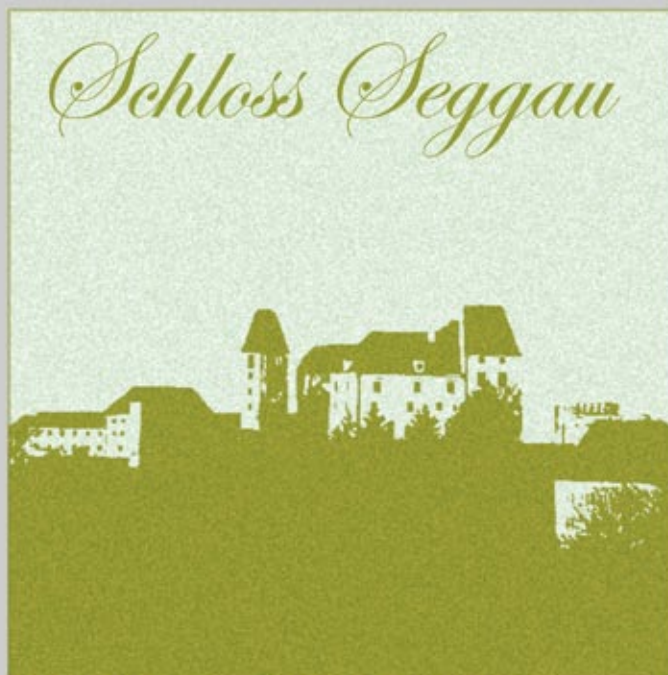
Hinter den Fakten über die medizinische Fachzeitschrift als

- Nr. 1 Informationsquelle,
- Nr. 1 in der Aktivierung nächster Handlungsschritte und
- Nr. 1 im Vertrauen auf inhaltliche Qualität dank unabhängiger Fachjournalisten

stehen Ihnen erstmalig alle Details zu den Informationswegen der MedizinerInnen transparent und kostenlos zur Verfügung, ebenso die Rollen aller anderer relevanten Medienkanäle.

JETZT Download unter www.medqualimed.at

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

Aktuelles

Pumpentherapie 2016 – was sie kann, wem sie nutzt*

S. Zlamal-Fortunat, H. Baminger

■ Arten der Insulinpumpentherapie

Spricht man in Österreich über die Insulinpumpentherapie, dann ist damit ausschließlich die subkutane Insulinpumpentherapie gemeint. Implantierbare (intraperitoneale) Pumpen waren in Österreich eine spezielle Ausnahmesituation, welche sich nicht bewährt hat. Die intravenöse Insulinpumpentherapie wurde bei erstmanifestierten Typ-1-Diabetikern eingesetzt, ist derzeit aber nur mehr in Studien in Verwendung.

■ Geschichte der Pumpentherapie

Die Entwicklung erfolgte parallel zur Insulintherapie. Bereits in den 1930er-Jahren, als die ersten Insuline aufkamen, wurde an der Herstellung eines „künstlichen“ Pankreas gearbeitet. Beginnend mit rucksackähnlichen Apparaturen in den 1960er Jahren, erfolgte die Entwicklung hin zur aktuellen sensorunterstützten Pumpentherapie als High-End-Therapievariante.

■ Prinzipien der Insulinpumpentherapie

Die Domäne der Insulinpumpentherapie ist die Basalrate, v.a. in Zeiten noch nicht so guter Langzeit-Insuline wollte man eine möglichst optimale Ersetzung des Basalinsulins erreichen. Der zweite Vorteil ist die optimierte Bolusabgabe: Diese ist mit den kurz wirkenden analogen Insulinen mittlerweile deutlich leichter möglich, die Patienten können aber mit der Pumpe zeitnaher zu den Mahlzeiten eine zusätzliche Insulinabgabe per Knopfdruck verabreichen, ohne Pen oder Nadel. Der Vor-

teil der Pumpentherapie ist die genauere Abgabe von auch kleineren Insulinmengen durch den kontinuierlichen Insulinfluss und damit verbunden eine bis zu 20 %ige Insulindosiseinsparung.

■ Voraussetzungen der Insulinpumpentherapie

Primäre Voraussetzung bei Typ-1-Diabetikern ist die Bereitschaft und Befähigung der Patienten, sich mit der Technik auseinanderzusetzen und die Pumpe tragen zu wollen. Früher wurde eine zumindest 1-jährige Erfahrung mit einer funktionellen Insulintherapie (FIT) oder Basis-Bolus-Therapie gefordert, da die Pumpe die Anwendung einer FIT-Therapie voraussetzt. Dieses Kriterium ist heute aufgeweicht, da z. B. Kinder wegen ihres extrem niedrigen Insulinbedarfs oft primär, d.h. von Beginn an gleich nach der Erstmanifestation, auf eine Insulinpumpentherapie eingestellt werden.

In der Schwangerschaft erfolgt eher keine Neueinstellung. Die Umstellung auf eine Pumpe sollte optimalerweise präkonzeptionell erfolgen, da in der Einstellungsphase schwankende Zuckerwerte zu erwarten sind und man den Embryo dadurch nicht gefährden will. Zusätzliche Voraussetzungen sind genügend Zeit für die Einstellungsphase zur Bestimmung der Basalrate (optimalerweise unter stationären Bedingungen) und ausreichende sensorische und intellektuelle Fähigkeiten des Patienten.

■ Indikationen – Wem nutzt sie?

Eine Indikation ist dann gegeben, wenn ein Unvermögen vorliegt, den Blutzucker unter FIT zu normalisieren ($HbA_{1c} > 7,0\%$; starke Blutzuckerschwankungen). Die Hauptindikation der Insulinpumpentherapie liegt aber in der Hypoglykämie: bei Hypo-Mal- (Un-) Awareness oder vermehrten Unterzu-

ckerungen (auch nächtlichen). Eine andere Indikation ist der Patientenwunsch selbst, z. B. bei Patienten, welche viel Sport betreiben, ein unregelmäßiges Leben führen oder die Schichtarbeiter sind. Neben dem ausgeprägten Dawn-Phänomen stellen ein möglicher Kinderwunsch (= präkonzeptionelle Umstellung), stark unterschiedliche Tagesabläufe (und damit verbundene unregelmäßige Essenszeiten) sowie geringer Insulinbedarf (bei Kindern) ebenfalls Indikationen dar. Bei hohem Insulinbedarf gibt es Bestrebungen, durch die Umstellung eine Insulindosiseinsparung zu erzielen. Versuchsweise kann die Insulinpumpe auch bei diabetischer Gastroparese eingesetzt werden.

■ Kontraindikationen – Wem nutzt sie nicht?

Als Kontraindikationen kann man u.a. psychische Erkrankungen (depressiv-suizidales Verhalten), Drogen-/Alkoholabusus, Essstörungen (Anorexie, Bulimie), mangelhafte mentale Befähigung, fehlende Motivation oder Geräteakzeptanz sehen.

■ Pumpenmodelle und was sie anbieten

In Österreich gibt es derzeit drei Firmen, welche Pumpen am Markt haben (Medtronic Veo und MiniMed 640G – sensorunterstützt in Richtung Closed-loop-System; Roche AccuCheck Combo und Insight mit vorgefüllter PumpCart; Ypsomed mylife OmniPod mit einer Patchpumpe, welche man an verschiedenen Körperstellen aufkleben kann). Gemeinsam ist allen Pumpen: Bolusoptionen (Normal-, Dual- und verlängerter Bolus), temporäre Basalratenanpassung (z. B. Senkung bei sportlicher Betätigung), mind. 24 Positionen zur Basalrateneingabe, Alarmer per Ton und/oder Vibration, Fernbedienung, Bolusrechner sowie Software/Datenmanagement.

*Quelle: Vortrag von OÄ Dr. Sandra Zlamal-Fortunat, Diabetes- und Stoffwechselambulanz, Klinikum Klagenfurt, beim Diabetes-Dialog Österreich, Jänner 2016. Zusammengefasst von Dr. H. Baminger.

■ Closed-loop-System – künstlicher Pankreas

Im Rahmen einer sensorgestützten Pumpentherapie (SUP) wird dieses System am ehesten mit der SmartGuard-Funktion von Medtronic erreicht. Die Pumpe schaltet sich ab, wenn ein bestimmter niedriger Glukosewert erreicht wird. Eine Erweiterung dieser Funktion ist, dass die Pumpe vorausberechnen kann, wann ein Zuckerabfall stattfinden wird, und die Pumpe schaltet sich dann vorzeitig ab, d. h. sie schaltet sich bereits bei Zuckerwerten um 100 oder höher ab, wenn es zu einem ganz stark abfallenden Blutzucker kommt. Dies führt letztendlich dazu, dass Hypoglykämien abgefangen werden können. Das funktioniert in der Nacht sehr gut (Patienten greifen nicht ein – Pumpe macht alles selbständig – geringere nachfolgende Hyperglykämien), am Tag teilweise insbesondere wegen der Patienteneingriffen (zusätzliche Nahrungsaufnahme bei Abschalten der Pumpe) noch nicht so gut.

■ Österreichisches Insulinpumpenregister

Die Etablierung eines österreichischen Insulinpumpenregisters zur standardisierten Erfassung und Dokumentation begann im Jahr 2007/2008 und ist wesentlich zur Qualitätssicherung. Die Erfassung erfolgt einmal jährlich und für das Jahr 2013/14 liegt erstmalig eine Auswertung vor. Im Register gibt es 1.254 Typ-1-, 25 Typ-2- und 19 Typ-3-Diabetiker (alle, die nicht in Typ-1 und -2 fallen), davon waren 772 Kinder und 525 Erwachsene in 26 teilnehmenden Zentren. Der HbA1c-Wert liegt im Durchschnitt aller Patienten bei 7,8 %. Diese Höhe ergibt sich trotz der sehr guten Therapie daraus, dass (a) große Zentren mit schwierigen Fällen mitmachen und (b) alle Altersgruppen zusammenfallen (Kinder/Jugendliche haben z. B. schlechtere HbA1c-Werte, Auswertung = 8,1 %). Die Insulindosierung entspricht den erwarteten Werten zwischen 0,5 und 0,7 IE/kg Körpergewicht.

■ Resümee

Mit Insulinpumpentherapie ist in Österreich ausschließlich die subkutane Pumpentherapie gemeint. Primäre Voraussetzung bei Typ-1-Diabetikern ist die Bereitschaft und Befähigung des Patienten, sich mit der Technik auseinander zu setzen und die Pumpe tragen zu wollen. Die Domäne der Pumpentherapie sind die Hypoglykämien, v.a. durch die modernen Sensorsysteme können diese erfolgreich reduziert werden. Die Funktionen der Pumpe ermöglichen eine exaktere Einstellung mit in der Regel geringeren Insulindosen. Aufgrund der Komplexität sollte die Behandlung von Patienten mit Pumpentherapien auf Diabeteszentren konzentriert sein, da das Auslesen und die Auswertung sehr aufwendig sind und viel Erfahrung zur optimalen Einstellung dieser Patienten benötigt wird.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zum Beitrag auf Seite 97

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.



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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** noch nicht zugewiesen. **Stand der Information:** Juni 2016. **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.**

Für Sie gelesen

Neue Studien zur Effektivität von Liraglutide (Victoza®) in Kombination mit Metformin

Zusammengefasst und kommentiert von P. Fasching

Entsprechend den gültigen österreichischen und internationalen Leitlinien (Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft 2016; Empfehlungen der Amerikanischen und Europäischen Diabetes-Gesellschaften 2016) [1, 2] ist bei unzureichender Stoffwechselkontrolle unter maximal tolerabler Metformin-Dosis eine Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) wie Liraglutide (Victoza®) als Therapieoption zulässig und für bestimmte Patientengruppen auch empfohlen. Im österreichischen Therapiealltag wird der Einsatz von Liraglutide einerseits durch die Notwendigkeit der einmal täglich subkutanen Verabreichung von Liraglutide gegenüber den oralen Therapieoptionen eingeschränkt, andererseits durch die im Vergleich zu oralen Therapieoptionen höheren Tagestherapiekosten. Derzeit erfolgt die Kassenerstattung von Victoza® im Einzelfallgenehmigungsverfahren üblicherweise dann, wenn abgesehen von einem Body Mass Index (BMI) von über 30 kg/m² und einem unzureichenden HbA1c-Wert eine bereits eingesetzte orale DPP-4-Hemmer-Therapie nicht den gewünschten Therapieerfolg im Hinblick auf Stoffwechselkontrolle und allenfalls angestrebte Gewichtsreduktion erbracht hat. Der Antrag auf Regelerstattung („Gelbe Box“) wurde nach Herstellerangaben im Juli 2016 eingebracht.

Auch wenn bisher in der Literatur einige Vergleichsstudien („Head to Head“-Studien) von DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-RA publiziert wurden, die durchwegs eine um ca. 0,5 % stärkere HbA1c-Senkung und eine signifikante Gewichtsreduktion der untersuchten GLP-1-RA gegenüber den Gliptinen (DPP-4-Inhibitoren) gezeigt haben, gab es bisher keine Publikation, welche unter standardisierten Studienbedingungen die Fortführung einer vorbestehenden DPP-4-Hemmer-Therapie bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung gegen

die Umstellung auf einen GLP-1-RA gezeigt hat. Diese Studie liegt nun vor:

■ Efficacy and safety of switching from Sitagliptin to Liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH™): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial

Bailey TS et al. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jul 6; doi: 10.1111/dom.12736 [Epub ahead of print]

Studiendesign

Im Rahmen dieser Studie wurden 407 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter maximal verträglicher Metformin-Dosis und 100 mg Sitagliptin 1× täglich bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung in einer doppelblinden Weise entweder auf Liraglutide mit der Zieldosis 1,8 mg 1× täglich umgestellt oder auf Sitagliptin 100 mg belassen. Das Ausgangs-HbA1c lag dabei bei etwa 8,3 %, der BMI betrug im Mittel 32 kg/m², das Alter lag bei 56,4 Jahren, die Diabetesdauer betrug bei Studienbeginn knapp 8 Jahre.

Ergebnisse

Nach 26 Wochen der Intervention konnte der HbA1c-Wert unter Liraglutide 1,8 mg 1× täglich um 1,14 % gesenkt werden, unter Fortführung von Sitagliptin 100 mg um 0,54 %, was einer signifikanten HbA1c-Differenz von 0,61 % bei Woche 26 entspricht ($p < 0,0001$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich war die erzielte Gewichtsreduktion in Woche 26 mit –3,31 kg unter dem GLP-RA im Vergleich zu –1,64 kg unter Fortführung von Sitagliptin, entsprechend einer signifikanten Gewichts Differenz von –1,67 kg ($p < 0,0001$). In Übereinstimmung mit der verbesserten Stoffwechselkontrolle lag auch der Nüchternblutzucker un-

ter Liraglutide deutlich niedriger. Insgesamt konnten am Studienende mit dem GLP-1-RA 50,1 % der behandelten Patienten einen HbA1c-Wert von unter 7,0 % erreichen, im Vergleich zu nur 26,9 % unter prolongierter Sitagliptin-Therapie ($p < 0,0001$). Numerisch höher waren die bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit (Liraglutide 21,8 % versus Sitagliptin 7,8 %) und andere gastrointestinale Nebenwirkungen. Nicht unterschiedlich war hingegen der beobachtete Anstieg von Lipase und Amylase über die jeweiligen Normbereiche zwischen den beiden Therapiearmen.

Kommentar

Obwohl im Studiensetting auch in der Gruppe, welche Sitagliptin in unveränderter Dosis fortführte, ein deutlicher „Study-in“-Effekt zu vermerken war (HbA1c-Abfall bis Woche 26 immerhin –0,54 %, Gewichtsabnahme –1,64 kg), ist nach 26 Wochen doch eine signifikant stärkere antihyperglykämische Wirkung von Liraglutide 1,8 mg 1× tgl. zu konstatieren (HbA1c –0,61 %, $p < 0,0001$), bei einer um 1,67 kg signifikant größeren Gewichtsreduktion ($p < 0,001$), was sich auch in einem Erreichen des Ziel-HbA1c von unter 7 % in über 50 % der Patienten niederschlägt. Mit Ausnahme der vorbekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen traten dabei unter GLP-1-RA keine vermehrten klinischen Probleme auf.

Diese Studie bestätigt, dass bei mit Standardddosis eines DPP-4-Hemmers vorbehandelten Patienten mit unzureichender Stoffwechselkontrolle die Umstellung auf Liraglutide 1,8 mg 1× tgl. sinnvoll ist, wenngleich auch zu beachten ist, dass nach Abzug des „Studien-einschlusseffektes“ eine zusätzliche HbA1c-Senkung von nur etwa 0,6 % im Schnitt zu vermerken ist. Dieses Ergebnis spiegelt die klinische Erfahrung im Alltag bei Umstellung eines DPP-4-Hemmers auf einen GLP-1-RA wider, da in diesem Fall eine aktive Sub-

stanz (DPP-4-Hemmer) aus der laufenden Therapie herausgenommen wird und durch einen GLP-1-RA ersetzt wird. Sollte der entsprechende Patient sein Gesundheitsverhalten nicht ändern (wie dies in einer klinischen Studie aber durch den „Einschlusseffekt“ unvermeidlich ist), so ist bei einem „reinen Medikamentenaustausch“ nicht die erwartete HbA1c-Senkung zwischen 1,0 % und 1,5 % wie bei De novo-Zugabe eines GLP-1-RA zu sehen.

Diese Wirkung von GLP-1-RA bei Metformin-vorbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne sonstige medikamentöse Vortherapie hat eine aktuelle Studie evaluiert:

■ Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial

Nauck MA et al. *Diabetes Care*. 2016 Jun 16; pii: dc152479 [Epub ahead of print]

Studiendesign

In dieser Studie wurden mit Metformin vorbehandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter maximal tolerierter Metformin-Dosis mit unzureichender Stoffwechselkontrolle eingeschlossen. Die 404 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei die eine einmal täglich den langwirksamen GLP-1-RA Liraglutide in der Zieldosis 1,8 mg tgl. zu einer beliebigen Tageszeit subkutan erhielt, die zweite Hälfte der Patienten den kurzwirksamen GLP-1-RA Lixisenatide mit der Zieldosis 20 µg 1× täglich, entweder zur ersten Mahlzeit des Tages oder vor dem Abendessen. In dieser Studie lag das Alter bei 56,2 Jahren, die durchschnittliche Diabetesdauer bei 6,4 Jahren, der BMI bei 34,7 kg/m² und das Ausgangs-HbA1c bei 8,4 %.

Ergebnisse

Nach 26 Wochen Behandlung fiel der HbA1c-Wert unter Liraglutide um 1,8 %, unter Lixisenatide um 1,2 %, was einer Differenz in der erzielten HbA1c-Senkung um 0,6 % entsprach ($p < 0,0001$). Dementsprechend erreichten unter Liraglutide 1,8 mg 74,2 % der behandelten Patienten einen HbA1c-Wert von un-

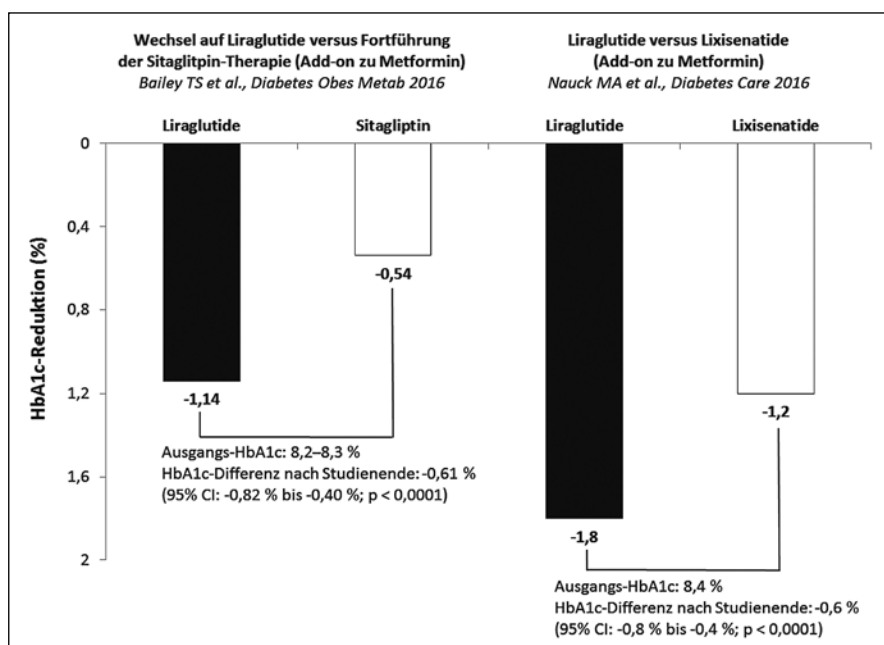


Abbildung 1: Antidiabetische Effektivität von Liraglutide in Kombination mit Metformin, links: nach Wechsel von Sitagliptin versus Fortführung der Sitagliptin-Therapie; rechts: im Head-to-head-Vergleich mit Lixisenatide (modifiziert nach [5, 6])

ter 7 %, während dies unter Lixisenatide 20 µg 1× tgl. nur 45,5 % der behandelten Patienten schafften. Nicht signifikant unterschiedlich war die beobachtete Gewichtsreduktion mit -4,3 kg für Liraglutide und -3,7 kg für Lixisenatide ($p = 0,23$). Entsprechend dem vermuteten Wirkprinzip eines kurzwirksamen GLP-1-RA (ausgeprägte Hemmung der Magenentleerung nach Injektion) war die Blutzuckerexkursion unter Lixisenatide im Vergleich zu Liraglutide nach jener Mahlzeit, bei welcher unmittelbar zuvor Lixisenatide injiziert wurde, geringer als unter Liraglutide, wobei hingegen die Gesamtglykämie (Glukosefläche unter einem Neun-Punkt-Tagesglukoseprofil) unter Liraglutide signifikant geringer war, ebenso wie der Nüchtern-glukosewert.

Die bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren in beiden Therapien vergleichbar, ebenso die sehr seltenen berichteten hypoglykämischen Ereignisse. Unter Liraglutide wurde hingegen eine signifikante Erhöhung des Ruhepulses im Vergleich zu Lixisenatide um 3,6 Schläge pro Minute beobachtet, sowie eine stärkere Erhöhung der gemessenen Lipase- und Amylase-Werte ohne Hinweis auf Pankreatitis. Unter Lixisenatide entwickelten 75,4 % der behandelten Patienten nachweisbare Antikörper gegen die nicht-humane Substanz, wovon bei 25 % in vitro ein neutralisierender Effekt nachgewie-

sen wurde. In einer Post-hoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass jene Patienten mit neutralisierenden Anti-Lixisenatide-Antikörper geringere HbA1c-Reduktionen aufwiesen und damit den größten Unterschied in der Therapie-wirksamkeit im Vergleich zu Liraglutide zeigten (Wirkdifferenz: -0,99 % HbA1c, $p < 0,0001$).

Kommentar

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ausschließlich mit Metformin vorbehandelte Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von 8,4 % unter einer GLP-1-RA-Therapie nach 26 Wochen eine HbA1c-Senkung zwischen 1,8 % (Liraglutide 1,8 mg 1× täglich) und 1,2 % (Lixisenatide 20 µg 1× täglich) aufweisen, wobei die beobachteten Unterschiede in den Blutzucker-Tagesprofilen typisch für die antihyperglykämische Wirkung von langwirksamen (Liraglutide) und kurzwirksamen (Lixisenatide) GLP-1-RA sind. Die erzielte Gewichtsreduktion sowie die beobachteten Nebenwirkungen erscheinen dabei vergleichbar. Unter dem nicht-humanen Molekül Lixisenatide kommt es zu stärkerer Antikörperbildung, wobei bei den Patienten mit neutralisierenden Antikörpern gegen Lixisenatide eine geringere antihyperglykämische Wirkung festgestellt wurde.

Ergänzend sei angemerkt, dass für Lixisenatide mit der ELIXA-Studie [3] eine

kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom vorliegt, welche die kardiovaskuläre Sicherheit von Lixisenatide belegt, während in der LEADER-Studie [4] für Liraglutide ein kardiovaskulärer Benefit bei Patienten mit kardiovaskulärer Vor-erkrankung und hohem kardiovaskulärem Risiko gezeigt werden konnte.

■ Resümee (Abb. 1)

Eine Umstellung von mit Sitagliptin – als Stellvertreter eines DPP-4-Inhibitors – vorbehandelten Patienten mit unbefriedigender Stoffwechselkontrolle auf Liraglutide macht Sinn, da damit im Vergleich zur Fortsetzung der Therapie mit Sitagliptin eine signifikante HbA1c-Senkung von $-0,61\%$ und zusätzlicher Gewichtsreduktion erzielt werden kann [5].

In Kombination mit Metformin bewirkt der langwirksame GLP-1-RA Liraglutide eine um $0,6\%$ stärkere HbA1c-Senkung bei einmal täglicher Verabreichung im Head-to-head-Vergleich mit dem kurzwirksamen GLP-1-RA Lixisenatide nach einer Beobachtungsdauer von 26 Wochen [6].

Literatur:

1. Clodi M et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Grundsatz Statement. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): 45–53.
2. Inzucchi S et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140–9.
3. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.
4. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; Jun 13 [Epub ahead of print].

5. Bailey TS et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH™): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. Diabetes Obes Metab 2016; Jul 6; doi: 10.1111/dom.12736. [Epub ahead of print]

6. Nauck M et al. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. Diabetes Care 2016; Jun 16; pii: dc152479. [Epub ahead of print].

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
5. Medizinische Abteilung mit
Endokrinologie, Rheumatologie und
Akutgeriatrie
Wilhelminenspital Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

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

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet als: Monotherapie: Bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen ungeeignet ist und eine Diät sowie körperliche Aktivität allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Kombinationstherapie: In Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 05/2016

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

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



■ ■ Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

18.-19. November 2016
Schloss Wilhelminenberg Wien

JAHRESTAGUNG 2016

Kardiovaskuläre Risiken

VERANSTALTER

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)
www.hochdruckliga.at

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

PD DDr. Thomas Weiss, Dr. Miklos Rohla, PD OA Dr. Thomas Weber

TAGUNGsort

Hotel Schloss Wilhelminenberg, 1160 Wien

ORGANISATION | FACHAUSSTELLUNG | INSERTION | SPONSORING

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft - MAW
maw@media.co.at, www.media.co.at

TEILNEHMERANMELDUNG

<https://registration.maw.co.at/hypertens16>

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Lane W et al. SWITCH 1: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial.

Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA.

■ Wysham C et al. SWITCH 2: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial.

Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA

Insulin degludec (IDeg, Tresiba®) ist ein Basalinsulinanalogon zur einmal täglichen Verabreichung, das sich gegenüber älteren Basalanaloga durch eine deutlich längere Wirkdauer (mehr als 42 Stunden), ein flacheres Wirkprofil und eine geringere pharmakodynamische Tag-zu-Tag-Variabilität auszeichnet [1]. Phase-3a-Studien, in denen IDeg bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder Typ-2-Diabetes unter der Vorgabe einer non-inferioren HbA1c-Kontrolle mit Insulin glargin U100 (IGlar100) verglichen wurde, zeigen unter IDeg eine signifikante Reduktion vor allem des nächtlichen Hypoglykämierisikos [1]. In der präspezifizierten Metaanalyse von sieben Studien des klinischen Entwicklungsprogramms (n = 4.330) waren bestätigte Hypoglykämien unter IDeg versus IGlar100 insgesamt um 9 % und während der Nachtstunden um 26 % reduziert [2].

Die Studien SWITCH-1 (NCT02034513) [3] und SWITCH-2 (NCT02030600) [4] wurden initiiert, um die Ergebnisse aus dem Phase-3a-Studienprogramm zu bestätigen und um die Sicherheit des Wechsels von einem anderen Basalinsulin auf IDeg zu untermauern. Darüber hinaus sollten potenzielle Einschränkungen der Aussagekraft der Zulassungsstudien für die klinische Routine adressiert werden. So war die Studienmedikation im IDeg-Entwicklungsprogramm nicht verblindet, der Zeitpunkt der Verabreichung von IGlar100 (morgens, abends) wurde nicht aufgezeichnet und der Hypoglykämie-Endpunkt inkludierte auch nicht-symptomatische (d.h. ausschließlich auf Blutzuckermessungen basierende) Hypoglykämien; vor allem aber waren Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Hypoglykämien ausgeschlossen.

Methoden

SWITCH-1 und SWITCH-2 waren jeweils multizentrische, randomisierte, doppelblinde Treat-to-target-Studien im Cross-over-Design (2 × 32 Wochen) bei Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes (Abbildung 1). Die Studienmedikation bestand aus dem Basalinsulin (IDeg oder IGlar100) plus Insulin aspart (IAsp) 2- bis 4-mal täglich zu den Mahlzeiten (SWITCH-1) bzw. plus orale Antidiabetika (OAD; SWITCH-2).

Die Studienteilnehmer (SWITCH-1: n = 501; SWITCH-2: n = 721) hatten zumindest einen der folgenden Risikofaktoren für Hypoglykämien:

- ≥ 1 schweres hypoglykämisches Ereignis während des vergangenen Jahres,
- moderate chronische Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²),
- reduzierte Wahrnehmung von Symptomen einer Hypoglykämie,
- Diabetesdauer ≥ 15 Jahre (SWITCH-1) bzw. Insulintherapie seit > 5 Jahren (SWITCH-2),
- hypoglykämisches Ereignis (Symptome und/oder Blutzucker ≤ 70 mg/dl) gemäß Definition der American Diabetes Association (ADA) innerhalb der letzten 12 Wochen.

Die Verblindung erfolgte, indem das Basalinsulin mittels neutraler Ampulle und Spritze appliziert wurde. Zu Studienbeginn und beim Cross-over wurden die Dosen des Basalinsulins (in SWITCH-1 auch des Bolusinsulins) jeweils um 20 % reduziert. Das Basalinsulin wurde titriert, bis ein Nüchternblutzuckerwert von 71–90 mg/dl erreicht war. Für die Analyse des Hypoglykämierisikos war die Bestätigung der Nicht-Unterlegenheit von IDeg hinsichtlich der HbA1c-Senkung Voraussetzung. Symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Blutzuckerwert < 56 mg/dl und Auftreten von Symptomen. Nächtliche Hypoglykämien waren Ereignisse zwischen Mitternacht und 6 Uhr am Morgen. Die Definition einer schweren Hypoglykämie erfolgte gemäß den Guidelines der ADA als Ereignis, das Fremdhilfe erforderlich macht [5].

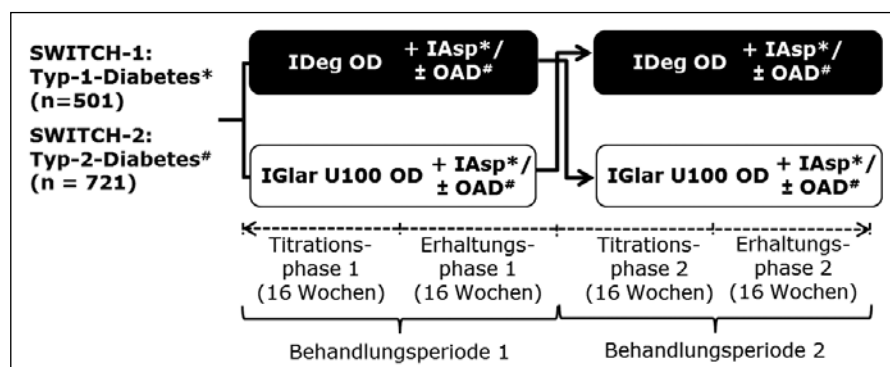


Abbildung 1: Die SWITCH-Studien waren doppelblinde Cross-over-Studien mit Treat-to-target-Titration der Insulindosis. Die Patienten applizierten ihr Basalinsulin randomisiert im Verhältnis 1 : 1 am Morgen bzw. am Abend. Zu Studienbeginn und beim Cross-over zu Beginn der Behandlungsperiode 2 wurde die Insulindosis in beiden Gruppen jeweils um 20 % reduziert.

Studienziele

Primäres Studienziel von SWITCH-1 war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von IDeg versus IGLar100 hinsichtlich der Rate an symptomatischen und mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigten oder aber schweren Hypoglykämien während der stabilen Erhaltungsphase der Therapie (nach 16 Wochen – siehe Abbildung 1). War die Nicht-Unterlegenheit gegeben, erfolgte eine Überlegenheits-Analyse. Sekundäres Ziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf nächtliche Hypoglykämien in der Erhaltungsphase sowie die Bestätigung der Überlegenheit bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren hypoglykämischen Ereignissen.

SWITCH-2 hatte als primäres Ziel, die Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar100 hinsichtlich schwerer Hypoglykämien während der Erhaltungsphase zu bestätigen. Die sekundären Studienziele von SWITCH-2 entsprachen jenen von SWITCH-1.

Ergebnisse

Die Nicht-Unterlegenheit von IDeg versus IGLar100 hinsichtlich der Effektivität wurde in beiden Studien bestätigt: In SWITCH-1 lagen die mittleren HbA1c-Werte am Ende der Studie bei 6,95 % in der IDeg-Gruppe gegenüber 6,97 % in der IGLar100-Gruppe. In SWITCH-2 betrugen die HbA1c-Werte 7,08 % (IDeg) respektive 7,11 % (IGlar100).

In Bezug auf Hypoglykämien wurden in beiden Studien die primären und sekundären Endpunkte erreicht (Tabelle 1): In SWITCH-1 war die Rate an schweren oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien unter IDeg versus IGLar100 signifikant um 11 % reduziert. Das bedeutet, dass ein Patient über 4 Monate mit IDeg statt mit IGLar behandelt werden muss, um ein hypoglykämisches Ereignis zu verhindern („number needed to treat“, NNT). Bei nächtlichen Hypoglykämien zeigte sich eine Reduktion von 36 % und von schweren Hypoglykämien von 35 % unter IDeg, entsprechend einer NNT von 1 bzw. 3 Patienten im Verlauf eines Jahres, um ein nächtliches bzw. ein schweres hypoglykämisches Ereignis zu verhindern.

SWITCH-2 zeigt unter IDeg eine signifikante Reduktion von schweren oder

Tabelle 1: Mit Insulin degludec versus Insulin glargin U100 zu behandelnde Patienten („numbers needed treat“), um im angegebenen Zeitraum ein hypoglykämisches Ereignis zu vermeiden

	Relative Risikoreduktion	Number needed to treat
SWITCH-1 (Typ-1 Diabetes, n = 501) [3]		
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische Hypoglykämie*, §	11 % ($p < 0,0001$)	1 Patient, 4 Monate
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische nächtliche Hypoglykämie§	36 % ($p < 0,0001$)	1 Patient, 1 Jahr
Schwere Hypoglykämie§	35 % ($p < 0,05$)	3 Patienten, 1 Jahr
SWITCH-2 (Typ-2 Diabetes, n = 721) [4]		
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische Hypoglykämie*, §	30 %, ($p < 0,0001$)	1 Patient, 1 Jahr
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische nächtliche Hypoglykämie§	42 % ($p < 0,0001$)	3 Patienten, 1 Jahr
Schwere Hypoglykämie+	51 % ($p = 0,0306$)	21 Patienten, 1 Jahr

* primärer Studienendpunkt; § bezogen auf die Erhaltungsphasen (Wochen 16–32 bzw. 48–64); + bezogen auf den gesamten Studienzeitraum (64 Wochen)

bestätigten symptomatischen Hypoglykämien um 30 % versus IGLar100. Das bedeutet, dass ein Patient 1 Jahr lang mit IDeg anstatt mit IGLar100 behandelt werden muss, um ein hypoglykämisches Ereignis zu verhindern. Auch hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien konnte mit einer Reduktion der Hypoglykämierate um 42 % das Überlegenheitskriterium von IDeg gegenüber IGLar erfüllt werden.

Bei allen genannten Endpunkten wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, wenn der gesamte Studienzeitraum (inklusive der Titrationsphasen) in die Analyse einbezogen wurde [3, 4]. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes traten schwere Hypoglykämien insgesamt seltener auf, sodass in der Erhaltungsphase keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren. Bezogen auf den gesamten Studienzeitraum waren schwere Hypoglykämien unter IDeg gegenüber IGLar100 jedoch signifikant um 51 % reduziert (Tabelle 1).

Conclusio

In einem Treat-to-target-Setting mit vergleichbarer antihyperglykämischer Effektivität zeigen SWITCH-1 und SWITCH-2 eine signifikante Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar100 in Bezug auf die Verhinderung von be-

stätigten, symptomatischen, nächtlichen und schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1- oder mit Typ-2-Diabetes, bei denen aufgrund fortgeschrittener Diabetesdauer, eingeschränkter Nierenfunktion, reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung und/oder vorangegangenen Hypoglykämien von einem erhöhten Hypoglykämierisiko auszugehen ist.

Literatur:

1. Vora J et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 19–31.
2. Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 175–84.
3. Lane W et al. SWITCH 1: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA.
4. Wysham C et al. SWITCH 2: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA.
5. Seaquist ER et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
E-mail: hl@teamword.at

Expertenkommentar

Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser,
Abteilung für Innere Medizin, Kompetenz-
Zentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle-
Diakonissen, Salzburg



Die SWITCH-Studien liefern in Ergänzung zum klinischen Zulassungsprogramm für Insulin degludec (BEGIN) wichtige Informationen für die klinische Praxis. Das doppelblinde Cross-over-Design, die randomisierte (1 : 1) Verabreichung von Insulin glargin sowohl am Morgen als auch am Abend, die durchgängige Reduktion der Insulindosen um 20 % bei jeder Insulinumstellung und die Verwendung der allgemein üblichen Definitionen für hypoglykämische Ereignisse greifen die häufigsten Kritikpunkte an den Zulassungsstudien auf und lassen die Resultate sehr valide erscheinen. Vor allem

aber wurde ein Kollektiv mit vordefinierten Kriterien für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko untersucht – gerade diese Patienten sind in den meisten Zulassungsstudien für antidiabetische Medikamente (nicht nur Insulin) üblicherweise ja ausgeschlossen. Insbesondere wurden auch Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung in die Studien aufgenommen.

Die SWITCH-Studien liefern uns damit gute Anhaltspunkte dafür, welche Patienten von einer Umstellung auf Insulin degludec profitieren können, wobei im reduzierten Hypoglykämierisiko der Hauptbenefit von Insulin degludec liegt. Das Ausmaß dieses Benefits, ablesbar an den niedrigen „numbers needed to treat“ (NNT), ist bemerkenswert und dürfte – jedenfalls bei jenen Patienten, die unter Insulin glargin U100 mit wiederkehrenden Hypoglykämien konfrontiert sind – neben der klinischen Bedeutung auch pharmakoökonomisch relevant sein.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung. *Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstige Bestandteile:** Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 07/2015 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

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.

Tresiba®, FlexTouch® und Penfill® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Str. 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

Aktuelles

Diagnose: Positiv eingestellt

R. F. Szeliga

Das wertschätzende Gespräch zwischen Arzt und Patient ist die Basis einer guten Therapie. Umso mehr ist es wichtig, gerade bei chronisch kranken Patienten wie Diabetikern einen entsprechenden Fokus darauf zu richten.

Evident ist, dass zwischen 80 % und 95 % aller chronisch kranken Patienten über ihre Erkrankung, deren Therapie bzw. Therapieoptionen und Prognose möglichst vollständig informiert werden wollen, sprich: gerade in unserem Kulturkreis ein ausgeprägtes Informationsbedürfnis besteht.

Unterschiedliche Wahrnehmungsformen über die Wichtigkeit von individuellen Aussagen, Stress, Zeitmangel, unterschiedliche Sprachen – um nur ein paar Parameter zu nennen – sorgen jedoch dafür, dass ausgesendete Botschaften falsch oder gar nicht ankommen. Patienten wollen gehört werden. Bereits in den frühen 1970ern wurden zahlreiche Untersuchungen zum Kommunikationsverhalten Arzt / Patient durchgeführt. Gott sei Dank hat sich seitdem einiges geändert, dennoch ist hier noch viel Luft nach oben! [1]

Noch immer ist das Verhältnis zwischen Arzt und Patient in den meisten Fällen asymmetrisch – sprich: nicht ausbalanciert. Ein Grund könnte sein, dass der Patient primär zum Arzt kommt, um gesund zu werden und viele Patienten froh sind, wenn der Arzt ihnen kurz sagt, was zu tun ist, damit es ihnen besser geht! Ein anderer Punkt ist mit Sicherheit eine zeitliche und kommunikative Überforderung von beiden Seiten aufgrund des vorhandenen Informations-Overload!

Gerade bei komplexen Anordnungen (Insulineinstellungen, Umstellungen des Lebensrhythmus, multimorbide Zusatzfaktoren usw.) ist es wichtig, hier eine lebendige, interaktive Kommunikationsstruktur auf Augen- und Ohrenhöhe zu entwickeln. Wenn diese funktioniert, ist es nicht nur für beide Seiten eine Win-Win-Situation (= zufriedene Patienten / zufriedene Ärzte), sondern

auch eine enorme Zeitersparnis. Und wir wissen: Zeit ist das höchste Gut und die wichtigste Ressource unserer Tage!

Die Praxis sieht jedoch leider oft anders aus! Die Ärzte unterbrechen nach wie vor den Redefluss des Patienten meist nach weniger als einer 1 Minute und verpassen dadurch manchmal wichtige Informationen über den Zustand und den Leidensdruck des Patienten. Manche Patienten wiederum verstehen nicht, was Ärzte ihnen mitteilen wollen, da die Fülle der Informationen dies verhindert.

Was schätzen Sie, wieviele Informationen, Botschaften, Anregungen, Vorschläge, Anordnungen ein Arzt/Ärztin (Allgemeinmediziner und Facharzt) in einem durchschnittlich 5–7 Minuten dauernden Gespräch einem Patienten gibt?

Es sind 18–28! Nachhaltig merken kann man sich lediglich 3–5 Informationen!

Fazit: Wenn die Patienten die Ordination oder Ambulanz verlassen, wissen viele nicht genau, was der Arzt ihnen eben erklärt hatte und was sie nun tun sollten. Die Folgen falscher Kommunikation sind: Therapieabbrüche, Fehldiagnosen, ein gestörtes Vertrauensverhältnis, das Anfordern unnötiger Untersuchungen und eine mangelhafte Compliance. In den USA werden bereits 29 % der Klagen gegen Ärzte damit begründet, dass der Arzt nicht zugehört und dass er den Patienten nicht respektvoll behandelt habe.

Und: Die häufigsten Defizite, die Patienten während eines Spitalaufenthaltes bekritteln, liegen eindeutig im Bereich Kommunikation, Empathie und Aufklärung.

Die Lösung der Problematik ist das Erzielen einer empathischen, menschlichen und vertrauensvollen Beziehung zwischen Arzt und Patient, in der auch

emotionale Werte wie Freude, Lob, Kompliment und Humor ihren Raum bekommen – wohlgemerkt in der richtigen Dosis und zum richtigen Zeitpunkt.

Studien belegen auch hier: Patientenzufriedenheit und -treue steigern signifikant auch das Wohlbefinden und das subjektive Erfolgserlebnis der Ärzteschaft! Der Arzt kann Therapiefortschritte beim Patienten oder den richtigen Zeitpunkt besser erkennen, um ein Medikament abzusetzen oder umzustellen. Das gilt wie gesagt insbesondere für chronisch kranke Patienten, von denen es in Zukunft immer mehr geben wird.

■ Kommunikationsmethoden

Ein nach wie vor bewährtes Kommunikationsmodell ist jenes von **Schulz von Thun**. Er sagt sinngemäß: „Wir reden immer gleichzeitig mit 4 Zungen und hören mit 4 Ohren.“ Jede Botschaft ist demnach je nach Sender und Empfänger in 4 möglichen Bedeutungs- und Verstehens-Ebenen einteilbar:

- Sachebene („Worum geht es?“)
- Selbstaussage („Wie ist meine Einstellung dazu?“)
- Beziehungsebene („Was ich von meinem Gegenüber halte und wie wir zueinander stehen“)
- Appell („Was ich von Dir möchte, wozu ich Dich veranlassen will“)

Ein Beispiel: Die Aussage eines Arztes: „Herr Müller, das Medikament XY gebe ich sehr gerne“, ist wahrscheinlich vom Arzt so gemeint, dass er damit sehr gute Erfahrungen hat und es deswegen verschreibt. Beim Patienten kann aber ohne Zusatzinformation auch eines der 4 Kommunikationsohren folgendes hören: „Ah, das gibt er wahrscheinlich jedem Patienten oder eine Pharmafirma bezahlt ihn dafür!“

Um solche suszipierten Missverständnisse auszuräumen, braucht es oft nur einen weiteren, alles erklärenden Zusatz beginnend mit: „Ich mache das,

weil....“ „Ich empfehle Ihnen das, weil...“

Ähnliche Ansätze entwickelte auch der österreichische Kommunikationsexperte **Paul Watzlawick** mit seinen 5 Axiomen, von denen das erste das wohl Bekannteste ist: *Man kann nicht nicht kommunizieren!*

Die anderen 4 lauten:

1. Jede Kommunikation hat einen Inhalts- und einen Beziehungsaspekt.
2. Kommunikation ist immer Ursache und Wirkung.
3. Menschliche Kommunikation bedient sich analoger und digitaler Modalitäten
4. Kommunikation ist symmetrisch oder komplementär.

Das letzte Modell, das ich nicht vorenthalten möchte, bevor ich zu ein paar besonderen emotionalen Tipps und Kommunikationsideen komme, stammt von **Bird und Cohen-Cole** aus dem Jahre 1990. Die drei Ziele lauten:

1. Daten gewinnen,
2. Patienten informieren,
3. auf die Gefühle von Patienten eingehen.

Neben einer ziel- und verständnisorientierter Gesprächsführung zeigt sich, dass folgende 3 positiv-emotionale Ansätze eine oft entscheidende Verbesserung der Compliance, Therapietreue und der Vertrauensbeziehung der Arzt/Patientenbeziehung ermöglichen:

- Klare, verständliche, bildhafte Botschaften, Beispiele und Metaphern
- Lob und Kompliment als Ausdruck ausgesprochener Wertschätzung

- Leichtigkeit und Humor im Gespräch in der richtigen Dosis zum richtigen Zeitpunkt

Klare verständliche, bildhafte Botschaften

Nicht umsonst gilt seit jeher: „Bilder sagen mehr als tausend Worte!“ Kraftvolle Bilder im Kopf lösen neues Verhalten, neues Verständnis und Veränderungsprozesse aus. Plakative Bilder transportieren in einem Augenblick Fakten, Botschaften und Stimmungen, die sich sonst nur in vielen Gesprächen vermitteln lassen. Ähnlich verhält es sich mit guten Geschichten, die z. B. Therapieansätze erklären, oder mit Metaphern, die schwer Verständliches mit Bekanntem und Gewohntem in Verbindung setzen und so zur Verständlichkeit beitragen („Stellen Sie sich vor, das ist wie...!“)

Ein plakatives, dramaturgisch perfekt inszeniertes Beispiel zum Thema „Ernährung, Zucker und Kinder“ liefert z. B. der Profikoch Jamie Oliver in einem TED-Vortrag (https://www.ted.com/talks/jamie_oliver?language=de)

Lob und Kompliment

Patienten hören von den Ärzten vorwiegend, was alles weniger optimal an ihrem Krankheitsbild bzw. an ihrem Lebensstil ist (schlechte Laborparameter, Übergewicht, negative Prognosen, zu wenig Sport, ...). Viel zu selten hören sie, was sie gut gemacht haben oder wo man erste Schritte einer Verbesserung sieht – und wenn, dann meistens in einem Nebensatz. Es gibt jedoch in der Regel bei jedem Patienten Aspekte und Veränderungen, die positiv anzusprechen sind. Dies sollte jedoch nicht ne-

benbei kommuniziert werden, sondern prominent mit entsprechender positiver Haltung und Einstellung des Arztes erfolgen, um so die Freude über diese Entwicklung des Patienten selbstigen spüren zu lassen („Herr Müller, besonders freut es mich, wie sehr Sie sich im Bereich der RR-Werte verbessert haben, ich bin stolz auf Sie... usw.“). Lob und Kompliment sind zwei unterschätzte, starke Kommunikationstools und können unglaubliche Joker in der Gesprächsführung sein!

Ein Lob ist eine kommunizierte Sichtbarmachung von Leistung („Ich sehe, Sie haben sich perfekt an die Therapie gehalten!“). Die Kunst des ehrlichen, effektiven Lobens ist ein außergewöhnliches Instrument in der Arzt/Patienten-Beziehung. Denken Sie mal an einen Ihrer schwierigsten Patienten: Was können Sie an ihm Lobenswertes finden?

Ein Kompliment ist eine wohlwollende, freundliche Äußerung mit dem Ziel, einer Person zu sagen, was einem besonders an ihr gefällt bzw. positiv auffällt. Das können sichtbare Stimmungen sein („Ich finde es toll, wie Sie immer so freundlich durchs Leben gehen“), Eigenschaften („Wie Sie dieser erneuten Eingriff erduldet haben, finde ich bewundernswert“) oder äußere Merkmale, wie eine geschmackvolle Kleidungs Auswahl („Herr Müller, Sie sehen ja heute wieder wie ein Dressman aus!“)

Leichtigkeit und Humor

Patienten können in den seltensten Fällen Ihre Kompetenz beurteilen, sehr wohl jedoch Ihren Umgang mit ihnen. Und hier spielt das Thema Leichtigkeit und Humor eine entscheidende Rolle. Humor heißt nicht Witze erzählen, Humor ist eine Lebenseinstellung! Humor ist die beste Ergänzung zur Kompetenz, Humor motiviert, begeistert und verstärkt Ihre therapeutischen Maßnahmen und Empfehlungen, weil er an einer der persönlichsten Ebenen des Menschen ansetzt. Menschen wollen von Menschen behandelt werden – Humor nimmt Ihnen keine Seriosität oder Kompetenz, Humor gibt Ihnen etwas Verbindendes dazu!

In einer Befragungsstudie bei deutschen niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen zum Einsatz und zur Effizienz von Humor bei der Patientenbetreuung zeigt sich folgende Verteilung (Abb. 1):

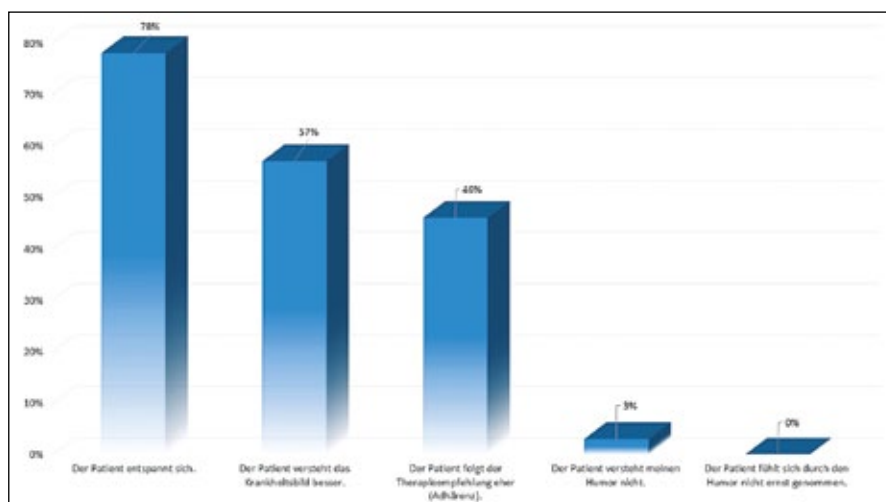


Abbildung 1: Effizienz von Humor in der Patientenbetreuung

- 78 % sagen: Der Patient entspannt sich.
- 57 % sagen: Der Patient versteht das Krankheitsbild besser.
- 46 % sagen: Der Patient folgt der Therapieempfehlung eher (Adhärenz).
- 3 % sagen: Der Patient versteht meinen Humor nicht.
- 0 % sagen: Der Patient fühlt sich durch den Humor nicht ernst genommen.

Wie gesagt geht es hier nicht um Comedy, sondern um scheinbare Kleinigkeiten, die enormes Potential bieten, die auch für einen selbst eine positive Atmosphäre schaffen. Es geht um ein freundliches Lächeln zur richtigen Zeit, eine kurze Anekdote, ein pointiertes Beispiel, ein eigenes Erlebnis, das

zeigt, dass man sich selbst als Ärztin oder Arzt nicht allzu wichtig nimmt. All das schafft Nähe und Vertrauen und gerade letzteres ist die Basis einer guten, nachhaltigen Arzt/Patienten Beziehung!

Kommunikative Fähigkeiten vermeiden Patientenbeschwerden – Kommunikation ist ein wichtiger Bestandteil der ärztlichen Kunst. Wer im Studium den Umgang mit dem Patienten nicht gelernt hat, sieht sich im späteren Berufsleben häufiger mit Patientenbeschwerden konfrontiert.

Weiterführende Literatur:

Tamblyn R et al. Physician scores on a national clinical skills examination as predictors of complaints to medical regulatory authorities. JAMA 2007; 298: 993–1001.

Szeliga RF. Erst der Spass, dann das Vergnügen. Mit einem Lachen zum Erfolg. Kösel Verlag, 2011 (ISBN 9783466309313)

Szeliga RF. Frustschutzmittel – Wie sie es schaffen, alles halb so schlimm oder doppelt so gut zu finden. Midas Verlag, 2015 (ISBN 9783907100677)

Schönhusen H. Der Bauplan des Humors. Eigenverlag, 2016 (ISBN 9781522802433)



Korrespondenzadresse:

Dr. Roman F. Szeliga

FA f. Innere Medizin u. Kommunikationsexperte

Agentur Happy & Ness GmbH

A-1030 Wien, Ötzelgasse 1b/3

E-mail: management@roman-szeliga.com

www.roman-szeliga.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 64

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Dezember 2015.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 66

Bezeichnung des Arzneimittels: Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 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. **Anwendungsgebiete:** Saizen wird verwendet bei der Behandlung von: 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 Epiphyseknorpel bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorwachstums 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 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. **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:** Juni 2016.

20 Jahre Humalog® (Insulin lispro) – Breites Anwendungsspektrum, mehr Lebensqualität für Patienten mit Diabetes

Durch ihren rascheren Wirkeintritt und die kürzere Wirkdauer lässt sich der physiologische Blutzucker- verlauf mit kurzwirksamen Analoginsulinen besser imitieren als mit Humaninsulin. Ein zusätzlicher Vorteil ist die geringere Rate nächtlicher Hypoglykämien. Humalog® (Insulin lispro) ist nun bereits seit 20 Jahren verfügbar. Humalog® ist ab dem ersten Lebenstag anwendbar und auch für Schwangere und zur intravenösen wie Pumpentherapie geeignet. Mehr als 300 klinische Studien bilden die Basis der umfassenden wissenschaftlichen Evidenz zu Humalog®.

Analoginsuline haben die Diabetestherapie sehr verbessert. Durch ihr pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil können kurzwirksame Insulinanaloga wie Humalog® (Insulin lispro) die physiologische Situation besser simulieren als Humaninsulin. Insulinanaloga haben bei subkutaner Gabe einen rascheren Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer. Ihr Effekt zeigt sich sowohl in einem geringeren postprandialen Blutzuckeranstieg als auch in einer geringeren intraindividuellen Variabilität. Die Gewichtszunahme ist weniger stark ausgeprägt als unter Humaninsulin. Zudem ist die Verwendung von Insulinanaloga mit weniger Hypoglykämien – vor allem nächtlichen – assoziiert [1].

Humalog®: Evidenz aus über 300 Studien, Erfahrung von 20 Jahren

Humalog® (Insulin lispro) wurde 1996 als erstes kurzwirksames Analoginsulin zugelassen. Zu Humalog® liegt heute eine sehr breite wissenschaftliche Evidenz vor, die in den zwei Jahrzehnten der Anwendung durch umfangreiche klinische Erfahrung bestätigt wurde. Die wissenschaftliche Datenlage zu Humalog® umfasst:

- mehr als 300 klinische Studien [2, 3], die Daten zu 42 Millionen Patientenjahren liefern [3] und
- mehr als 1.000 wissenschaftliche Publikationen [4].

Hohe Flexibilität, mehr Zufriedenheit und Lebensqualität

Durch den raschen Wirkeintritt kann Humalog® unmittelbar vor Mahlzeiten gespritzt und falls notwendig auch unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden. Dieses komfortable und flexible Applikationsschema ermöglicht auch jenen Patienten eine gute Blutzuckerkontrolle, die einen unregelmäßigen Lebensstil haben und die ihre Nahrungsaufnahme oder auch ihr Training nicht strikt vorplanen können oder wollen. Dies erhöht die Patientenzufriedenheit und trägt zur Vermeidung von Diabeteskomplikationen bei [5]. Auch bei Kindern und Jugendlichen konnte mit Humalog® die Therapiezufriedenheit erhöht werden [6].

Anwendung ohne Altersbeschränkung [7]

Humalog® ist das einzige Mahlzeiteninsulin ohne Altersbeschränkung und kann bereits ab dem ersten Lebenstag eingesetzt werden. Da bei Kindern das Ernährungsverhalten oft nicht vorhersehbar ist und Humalog® schneller wirkt als Normalinsulin, ist es besonders bei diesen Patienten angezeigt [8, 9]. Auch bei jungen Kindern kann mit Humalog® das Risiko für nächtliche Hypoglykämien verringert werden [10].

Anwendung in der Schwangerschaft [7]

In der Schwangerschaft ist eine strikte Kontrolle des Blutzuckerstoffwechsels von besonderer Bedeutung. Ziel in der Betreuung von Schwangeren mit Diabetes sind eine Normoglykämie und normales HbA1c, falls dies ohne Risiko für Hypoglykämien möglich ist [11]. Zu Humalog® liegen die längsten und umfassendsten Erfahrungen bei Schwangeren vor. Humalog® stellt für Schwangere eine wirkungsvolle Alternative zu Humaninsulin mit gleichwertigem Sicherheitsprofil dar [12]. Durch den raschen Wirkeintritt führt Humalog® zu einer signifikanten Verbesserung der post-

prandialen Hyperglykämie [12]. Eine retrospektive Analyse von 25 Studien mit insgesamt 1.265 Schwangerschaften unter Therapie mit Humalog® zeigt, dass mit Humalog® sowohl bei schwangeren Frauen mit Gestationsdiabetes als auch bei Schwangeren mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes eine signifikant bessere HbA1c-Einstellung erreicht werden konnte als mit Humaninsulin [13].

Zugelassen für die intravenöse Gabe [7]

Verschiedene Situationen können die intravenöse (i. v.) Gabe von Insulin erforderlich machen. Beispielsweise wird eine Gabe i. v. im Zuge einer Ketoazidose, aber auch bei einer Stoffwechselentgleisung im Rahmen einer akuten Erkrankung notwendig. Ein weiteres Beispiel sind intra- oder postoperative Phasen, in denen Insulin i. v. zur Korrektur verabreicht wird. Humalog® ist für die i. v.-Gabe zugelassen [7]. Die Stabilität von Insulin lispro i. v. wurde in einer mechanistischen Studie gegen Humaninsulin getestet. Humalog® ist demnach bei Raumtemperatur für mindestens 48 Stunden stabil, weist gleiche Wirkung bei verschiedenen Konzentrationen (0,1 bis 1 Einheiten/ml) auf und hat mit Humaninsulin vergleichbare Absorptionscharakteristika sowohl in Standard-i.-v.-Spritzen als auch im i. v.-Beutel. Humalog® kann sowohl in 0,9 %iger NaCl- als auch in 5 %iger Dextrose-Lösung gelöst werden [14].

Eine Studie im intensivmedizinischen Setting zeigt, dass es nach Absetzen einer Infusion von Humalog® zu einem signifikant geringeren Carry-over-Effekt (Nachwirkung des Insulins) kommt als nach dem Absetzen von Humaninsulin. Dies ist relevant, da ein langer Carry-over-Effekt zu schwer kontrollierbaren Hypoglykämien führen kann [15].

Zugelassen zur Anwendung in der Pumpe [7]

Die Insulinpumpentherapie gewinnt in Österreich immer mehr an Bedeutung. Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittlerweile oft die Therapie der Wahl. Die konventionelle Therapie wird in der Pädiatrie

nur noch in Einzelfällen eingesetzt [11]. Bei Schwangeren kann mit einer Insulinpumpentherapie eine gleich gute Stoffwechselkontrolle erreicht werden wie mit einer funktionellen, intensivierten Insulintherapie mit multiplen täglichen Insulininjektionen [11]. Eine Pumpentherapie mit Humalog® hat ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie eine Pumpentherapie mit anderen Analoginsulinen [16]. Unter Humalog® waren unerwartete Hyperglykämien und/oder Verschlüsse des Infusions-Sets numerisch geringer als unter Insulin glulisin [17]*.

Literatur:

1. Grunberger R. Insulin analogs-are they worth it? Yes! Diabetes Care 2014; 37: 1767.
2. Steiner et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014; 9: 840–55.

*) Der Unterschied im Gruppenvergleich inklusive Insulin aspart war nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant.

3. Paraskevas et al. Implications of the 2014 updated American Heart Association/American Stroke Association guidelines for symptomatic carotid patients. J Vasc Surg 2014; 60: 837.
4. Cronin et al. Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-hour exclusions and association with outcome: data from Get with the Guidelines-Stroke. Stroke 2014; 45: 2745–9.
5. Simpson et al. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs 2007; 67: 407–34.
6. Grey et al. Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. Diabetes Educ 1999; 25: 934–41.
7. Chabrier et al. [Vasculitides du système nerveux central] Childhood cerebral vasculitis. Arch Pediatr 2014; 21: 884–93.
8. Humalog® Fachinformation, Stand der Information: Jänner 2016
9. Deeb et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. Pediatrics 2001; 108: 1175–9.
10. Ford-Adams et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. Diabet Med 2003; 20: 656–60.
11. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes Mellitus – Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): S37.
12. DiMarchi et al. Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. Horm Res 1994; 41 (Suppl 2): 93–6.
13. Edson et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. Endocr Pract 2010; 16: 1020–7.
14. Ling et al. Lispro insulin: adsorption and stability in selected intravenous devices. Diabetes Educ 1999; 25: 237–45.
15. Bilotta et al. Insulin infusion therapy in critical care patients: regular insulin vs short-acting insulin. A prospective, crossover, randomized, multicenter blind study. J Crit Care 2015; 30: 437 (e1–6).
16. Bode et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 439–44.
17. van Bon et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther 2011; 13: 607–14.

Weitere Informationen:



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

ATHMG00180, Juni 2016

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.

Den Ansprüchen gewachsen! Mit dem ganz persönlichen Patientenservice.

Das einfach-wachsen-Patientenbetreuungsprogramm von Merck stellt Patienten mit Wachstumsstörungen kostenlos eine umfassende Betreuung zur Verfügung.

Patienten, die das Wachstumshormon-Präparat von Merck – Saizen® – verordnet bekommen haben, erhalten von Anfang an von den Nurses eine persönliche Einschulung für einen einfacheren Therapiestart sowie individuelle Weiterbetreuung und Unterstützung bei der Langzeittherapie. Sie unterstützen die Patienten im Umgang mit ihrer Therapie und stehen bei Fragen mit Rat und Tat zur Seite.



Das Nurse-Team besucht die Patienten zu Hause und schult sie auf die sachgerechte Handhabung der Applikationssysteme und Saizen® ein. Sie motivieren die Patienten, wenn diese Probleme mit der kontinuierlichen Weiterführung der Therapie haben und unterstützen bei Handhabungsproblemen.

Zusätzlich stehen kompetente, erfahrene Mitarbeiter der Serviceline für die Anliegen der Patienten zur Verfügung.

Mehrsprachige Service-Hotline

- NEU: Jetzt in 3 Sprachen: Deutsch, Englisch, Türkisch

- NEU: Unsere kostenlose Serviceline ist ab sofort bis 20 Uhr erreichbar. Ihre kompetenten, persönlichen Ansprechpartner sind werktags von Montag bis Freitag 8:00 bis 20:00 Uhr für Sie da.
- NEU: Rückrufservice
- Kostenlose Bestellung von Nadeln, Abwurfbehälter, Batterien und Injektionsgeräten
- Prompter Austausch defekter Geräte

Information im Internet

Informationen und Beratung für Eltern und Jugendliche sowie für Ärzte und Pflegekräfte unter www.einfach-wachsen.de

Weitere Informationen:

Serviceline: 0800/344 322

(Mo bis Fr 8 bis 20 Uhr)

E-mail: info@merck-servicecenter.at
www.einfach-wachsen.de

Das Nurse-Team in Österreich



Gernot Hora
DGKP
0664 60 600-707
Wien, Burgenland,
Niederösterreich,
Steiermark, Osttirol,
Kärnten

Die Einschulung von Kindern auf Wachstumshormontherapie erfordert besonders viel Feingefühl, da es für sie besonders schwierig ist, zu verstehen, warum sie jetzt plötzlich jeden Tag spritzen sollen.

Die kleinen und großen Patienten schätzen, dass ich mir Zeit nehme und individuell auf sie eingehen kann, um die wichtigsten Fragen rund um die Therapie und die richtige Handhabung zu besprechen.

Die Nachfolgebesuche geben den Patienten und Eltern durch Nachschulung oder Klärung von aufgetretenen Fragen Sicherheit. Sie nehmen Tipps zu unterschiedlichen Themen wie Nebenwirkungsmanagement oder Motivationsproblemen bei Kindern und Jugendlichen sehr dankbar an und ich erfahre große Dankbarkeit und Wertschätzung.



Anna Carniel-Storz
DGKS
0664 60 600-708
Salzburg, Oberösterreich, Tirol

Ich persönlich finde es sehr wichtig, Kinder und Erwachsene mit den unterschiedlichen Formen von Wachstumsstörungen und Wachstumshormonmangel zu Hause zu besuchen und dort betreuen zu können.

Die gewohnte Umgebung erleichtert die Einschulung auf die Applikation der Therapie ungemein und nimmt den Patienten die Nervosität.

„Ich bin so froh, dass ich auch außerhalb der Klinik/Ambulanz EINE Ansprechperson hab, die sich gut auskennt und die für mich und mein Kind immer da ist.“ Oder auch: „Die Betreuung ist so gut, da fühl ich mich sicher aufgehoben und weiß wohin ich mich auch abends wenden kann“, unterstreichen die Wichtigkeit des Patientenservices.



Beate Scheiber
DGKS
0664 60 600-414
Salzburg, Oberösterreich, Tirol

Meine Tätigkeit als mobile Schulungsnurse ermöglicht es mir, die Patientinnen und Patienten von Anfang der Therapie an zu begleiten und zu unterstützen.

Durch die Betreuung bei den Patientinnen und Patienten zu Hause wird eine vielseitige, individuelle Unterstützung ermöglicht, da im intimeren Rahmen auch diverse andere Themen abgehandelt werden können. Beispielsweise kann ich als ausgebildete Wundmanagerin auch bei Hautproblemen helfend zur Seite stehen. Diese zusätzlichen Möglichkeiten in der häuslichen Betreuung führen zu einer gesteigerten Therapiezufriedenheit.

Praluent® – der erste PCSK9-Inhibitor in der Gelben Box (seit 1. Juli 2016)

Seit 1. Juli 2016 ist Praluent® (Alirocumab) von Sanofi in der Gelben Box (RE 1, dunkelgelbe Box) des Erstattungskodex des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger gelistet [1].

Somit ist Praluent® in den Wirkstärken 75 mg und 150 mg mit der Monatspackung à 2 Stück erstattet, bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem akuten, atherosklerotisch bedingten, ischämischen, kardiovaskulären Ereignis bei Patienten mit diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit,

- wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos ($\geq 10\%$ gemäß ESC-Leitlinie) eine zusätzliche Senkung von LDL-C medizinisch erforderlich ist, und
- wenn eine professionelle Ernährungsberatung erfolgt, der arterielle Blutdruck kontrolliert und der Blutzucker auf ein $HbA_{1c} < 7,5\%$ eingestellt ist sowie eine Tabakrauchabstinenz angestrebt wird, und
- wenn über mindestens 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit Atorvastatin bzw. Rosuvastatin, jeweils in Kombination mit Ezetimib (oder Ezetimib mit oder ohne Colesevelam bei Statinunverträglichkeit), ein LDL-C-Wert von $< 100\text{ mg/dl}$ nicht erreicht werden kann, oder wenn diese Behandlungen kontraindiziert sind. Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt jedenfalls als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen – jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin – zu Myalgien und einem Anstieg der Kreatinin-Kinase auf mindestens das Fünffache des oberen Normwertes führten oder wenn durch ein Statin eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

Praluent® ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholes-

terinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre), gemischter Dyslipidämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien* oder auch als Monotherapie bei Statinunverträglichkeit, begleitend zu einer Diät, seit September 2015 von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen.

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Wirkstärken

Praluent® ist der einzige in Europa zugelassene PCSK9- (Proproteinconverting Subtilisin/Kexin Typ9-) Inhibitor, der in 2 Wirkstärken (75 mg und 150 mg) zur Verfügung steht. Praluent® ist in Form eines vorgefüllten Einzeldosis-Pens verfügbar, mit dem sich die Patienten selbst alle 2 Wochen ihre Dosis injizieren.

Das klinische Studienprogramm von Praluent® umfasst weltweit > 23.500 Patienten in > 2000 Studienzentren. Darin wurden vor allem Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht, die unter Standardtherapie ihre LDL-C-Werte nicht erreichten.

- *
- In Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.
 - Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.



Mit Praluent® konnte, verglichen mit lipidsenkender Standardtherapie, eine starke zusätzliche Senkung des LDL-C erreicht werden:

- Senkung des LDL-C über 60% zusätzlich zu maximal toleriertem Statin $\pm$ anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zum Ausgangswert [2].
- Bis zu 80% der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko erreichten bereits mit der geringeren Dosis von 75 mg ihren LDL-C-Zielwert [3]. Bei Patienten, die eine stärkere LDL-C-Senkung benötigten, wurde die Dosis auf 150 mg erhöht.

Literatur:

1. Erstattungskodex. www.erstattungskodex.at
2. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372: 1489–99.
3. Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36: 1186–94.

Fachkurzinformation siehe Seite 83.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Str. 10
Tel.: 01/80 185-0
Fax: 01/80 185-8000
E-Mail: service.at@sanofi.com
www.lipidmanagement.at

Repatha® – Jetzt aus der Gelben Box verschreibbar!

Repatha® (Wirkstoff: Evolocumab) von Amgen ist mit 1. September 2016 in der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex gelistet und steht somit Ärzten und Patienten verschreibbar zur Verfügung.

Erstattet wird die Repatha® 140 mg Fertipgen Monatspackung (2 Stück) bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem akuten atherosklerotisch bedingten, ischämischen kardiovaskulären Ereignis bei Patienten mit

- diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und/oder
- zerebraler arterieller Verschlusskrankheit und/oder
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit,

wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos eine zusätzliche Senkung von LDL-Cholesterin medizinisch erforderlich ist und wenn über mindestens 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie ein **LDL-C-Wert von kleiner als 100 mg/dl** nicht erreicht werden kann oder wenn diese Behandlungen kontraindiziert sind (Auszug aus dem Erstattungskodex; der vollständige Erstattungs-text ist mit 1. September 2016 auf www.erstattungskodex.at verfügbar).

Der PCSK9-Inhibitor, Evolocumab, ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, konnte in Kombination mit lipidsenkenden



der Standardtherapie eine starke zusätzliche Senkung des LDL-C erreichen. Dieses wurde in Studien [1] **um bis zu 75 %** gesenkt, wobei die Zielwerterreichung (LDL-C < 70 mg/dl) bei **bis zu 94 %** lag. Diesen überzeugenden Resultaten kommt angesichts der Tatsache, dass der Grundsatz „The lower the better“ auch Eingang in den Österreichischen Lipidkonsensus 2016 [2] gefunden hat, besondere Bedeutung zu.

Der Repatha® 140 mg Einmal-Fertipgen wird vom Patienten selbst alle 2 Wochen subkutan injiziert. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Weitere Informationen zu Repatha® entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation oder unter

www.repatha.at

Literatur:

1. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014; 311: 1870–82.
2. Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M, et al. Österreichischer Lipidkonsensus. Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen. Gemeinsames Konsensus-Statement von acht österreichischen Fachgesellschaften. Update 2016. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): 216–28.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Amgen GmbH
A-1040 Wien
Prinz-Eugen-Straße 8–10
Tel.: 01-502 17 0
www.amgen.at
www.repatha.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertipgen/ Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertipgen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99%, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie: Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: – in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder – allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, **Vertreter in Österreich:** Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2015.

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie

Victoza® – Ihre Kraft, den Typ-2-Diabetes zu verändern.



Mia ist eine Victoza®-Patientin aus Großbritannien.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet als: Monotherapie. Bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen ungeeignet ist und eine Diät sowie körperliche Aktivität allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Kombinationstherapie: In Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 05/2016. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 1617401HCPV

Fachkurzinformation siehe Seite 86