

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

4/2016

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Offizielles Organ
folgender Gesellschaften



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

Diabetesmanagement nach Pankreatektomie

R. Weitgasser

Nebennierenkrisen und Hypoglykämien bei Kindern mit klassischem adreno-genitalem Syndrom (AGS)

W. Bonfig, B. Odenwald

Rubriken

Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsen-Gesellschaft / Austrian Thyroid Association: Modifizierte ATA-Empfehlungen zur Abklärung von Schilddrüsen-knoten und Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (OSDG und BV)

S. Mirzaei, W. Buchinger, H.-J. Gallowitsch, G. Zettinig, R. Prommegger, A. Haug, A. Gessl

Ein Hormon stellt sich vor: Calcitonin

R. W. Gasser

Aktuelles: Der Patient im Fokus – Ein Plädoyer für Schulung am Beispiel Hypo-glykämie

S. Kurzemann

Aktuelles: Wachstumshormontherapie: Optimising Patient Management

C. Uhlir

Klinische Studien / Klinische Praxis: LEADER-Trial mit Liraglutid: Kontext, Ergebnisse, Schlussfolgerungen für die Praxis

S. Peric

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte
der Insulintherapie!

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Humalog KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog^{mix}50 KwikPen™
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

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

Inhalt

Editorial	101
V. Stepan	
Diabetesmanagement nach Pankreatektomie	103
R. Weitgasser	
Nebennierenkrisen und Hypoglykämien bei Kindern mit klassischem adrenogenitalem Syndrom (AGS)	106
W. Bonfig, B. Odenwald	
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsen-Gesellschaft / Austrian Thyroid Association	
Modifizierte ATA-Empfehlungen zur Abklärung von Schilddrüsenknoten und Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (OSDG und BV)	108
S. Mirzaei, W. Buchinger, H.-J. Gallowitsch, G. Zettinig, R. Prommegger, A. Haug, A. Gessl	
Ein Hormon stellt sich vor	
Calcitonin	112
R. W. Gasser	
Aktuelles	
Der Patient im Fokus – Ein Plädoyer für Schulung am Beispiel Hypoglykämie	115
S. Kurzemann	
Wachstumshormontherapie: Optimising Patient Management	117
C. Uhlir	
Klinische Studien / Klinische Praxis	
LEADER-Trial mit Liraglutid: Kontext, Ergebnisse, Schlussfolgerungen für die Praxis	122
S. Peric	
Hinweise für Autoren	127

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^{1,2,3}



Stabileres Wirkprofil vs. Lantus® über 24 Stunden hinaus an Typ-1-Diabetespatienten gezeigt^{4,5}



RCT-Langzeitdaten zur CV-Sicherheit von Insulin glargin 100 E/ml bei Typ-2-Diabetespatienten^{5,6}



DIE NEUE GENERATION
INSULIN GLARGIN

VON DEN MACHERN
VON LANTUS®


Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

1 EDITION 1: Riddle MC et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:835-42; 2 EDITION 2: Yki-Järvinen H et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:1142-9; 3 Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:859-67; 4 Bergenstal RM et al. Diabetes Technol Ther 2015;17:A16-A17; 5 Toujeo® Fachinformation Stand der Information September 2016; 6 The ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med 2012;367:319-28; Studie durchgeführt mit Lantus® bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gestörter Nüchtern glukose (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;

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In der vorliegenden Ausgabe des Journals für Endokrinologie und Stoffwechsel widmet sich **Prim. Doz. Dr. R. Weitgasser** dem Thema Diabetesmanagement nach Pankreatektomie und weist hier speziell auf Vorteile durch eine kontinuierliche Glukosemessung mittels Glukosesensoren hin.

Prim. PD Dr. W. Bonfig und Kollegin berichten in ihrem Artikel über die Gefahr von Nebennierenkrisen und speziell auch Hypoglykämien bei Kindern mit adrenogenitalem Syndrom. Das Risiko bleibt lebenslänglich bestehen und wie auch im Erwachsenenalter stellt eine ausreichende Information und Schulung der Patienten bzw. Eltern die beste Krisenprävention dar.

In den Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft präsentieren uns **Prim. Prof. Dr. S. Mirzaei** und Kollegen eine Modifikation der neuen Leitlinien der amerikanischen Schilddrüsengesellschaft zur Abklärung und Behandlung von Schilddrüsenknoten und des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Die Autoren versuchen hier ein möglichst praktikables Schema zu präsentieren, das auch an hiesige Gegebenheiten angepasst wurde.

Herr **Prof. Dr. R. Gasser** präsentiert diesmal in der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ Historisches, Funktionelles, Physiologisches, Pathophysiologisches und auch potentiell Therapeutisches über das Hormon Calcitonin.

Frau **Dr. Susanne Kurzemann** bringt ein sehr praxisbezogenes Plädoyer für die Patientenschulung zur Vermeidung von Hypoglykämien und berichtet von illustren Erfahrungen aus ihrer Ambulanz. Dabei kommt sie zum Schluss, dass auch der „alte Hase“ immer wieder etwas Neues lernen kann.

Die Zusammenfassung eines Expertenmeetings über Wachstumshormontherapie und die Vorstellung und Zusammenfassung der LEADER-Studie durch Herrn **Dr. S. Peric** runden den Inhalt dieses Heftes ab.

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

Mit besten Grüßen

Ihr



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



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

HUMATROPE®

EINFACH GROSS RAUSKOMMEN!

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

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



ATHMT00065, März 2015;

*Humatrope Fachinformation, April 2014

Fachkurzinformation siehe Seite 126

Diabetesmanagement nach Pankreatektomie

R. Weitgasser

Kurzfassung: In Abhängigkeit von der Morbidität – handelt es sich um eine benigne oder maligne Ursache für die Pankreasoperation – und die daraus resultierende Lebenserwartung ist das individuelle Diabetes-Therapieziel festzulegen. Bei geplanter Pankreatektomie sollte die präoperative Evaluierung für eine autologe Inselzelltransplantation erwogen werden. Nach partieller Pankreatektomie und verbleibender ausreichender Insulinsekretion ist eine medikamentöse Therapie entsprechend den aktuellen ADA/EASD-Empfehlungen bzw. den Leitlinien der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) vorzuschlagen.

Nach totaler Pankreatektomie ist immer eine Insulintherapie nötig. Bei zusätzlich zum Insulinmangel fehlender Glukagonsekretion sind meist große Blutzuckerschwankungen vorhanden und Patienten nach Pankreatektomie besonders gefährdet, schwere Hypoglykämien zu entwickeln. Die ideale Insulinsubstitution besteht damit in einer Basis-Bolus-Therapie mittels mehrmals

täglicher Insulininjektion oder Insulinpumpe. Wichtig sind dazu eine ausführliche Diabetes-schulung zum Umgang mit Nahrungs- und Insulinanpassung, sowie frequente tägliche Blutzucker-Selbstkontrollen. Ergänzend dazu ist bei diesen Patienten eine Unterstützung der Therapie durch Glukosesensor-Messungen in Form eines kontinuierlichen Glukose-Monitorings (CGM) sinnvoll.

Schlüsselwörter: Pankreatektomie, Diabetes-therapie, Glukose-Monitoring

Abstract: Diabetes treatment after pancreatectomy. Dependent on morbidity – pancreatectomy due to a benign or malignant disease – and life expectancy of the patient the individual treatment goal has to be determined. Before pancreatectomy is planned the potential for an autologous islet transplantation should be evaluated. After partial pancreatectomy and still sufficient insulin secretion, treatment according to current ADA/EASD consensus recommendations respec-

tively the guidelines of the Austrian Diabetes Association (ÖDG) should be planned.

Following total pancreatectomy insulin treatment becomes necessary. As in addition to insulin deficiency glucagon secretion is lacking, high blood glucose excursions are predominant and patients after pancreatectomy are endangered for recurrent severe hypoglycaemic reactions. To cope with this situation, a basal-bolus insulin treatment regimen using multiple daily injections or an insulin pump is recommended. To achieve good glycaemic control a comprehensive diabetes education which enables the patient to regulate diet and daily insulin doses adequately is important. Besides frequent blood glucose measurements the use of continuous glucose monitoring systems (CGM) may be useful to support diabetes treatment of these patients in daily life. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (4): 103–5.**

Keywords: pancreatectomy, diabetes treatment, glucose monitoring

Abkürzungen

ADA – American Diabetes Association, EASD – European Association for the Study of Diabetes, CGM – Continuous Glucose Monitoring, IEQ – Islet Equivalents

■ Einleitung

Am Beginn einer Diabetes-therapie steht unabhängig von der Diabetesursache die Festlegung des individuellen Therapieziels. Dieses ist bei pankreatektomierten Patienten abhängig von der Vorgeschichte: Handelt es sich um eine benigne oder maligne Erkrankung, welche zur Operation führte? Sind Komorbiditäten vorhanden? Welche Lebenserwartung lässt sich davon ableiten?

Ungefähr 5–10 % der Diabetesfälle in den westlichen Ländern lassen sich dem pankreopriven Diabetes, auch als Diabetes Typ-3c bezeichnet, zuordnen. Wiederum ca. 2–10 % davon werden als postoperativer pankreopriver Diabetes beschrieben [1–3]. Folgekomplikationen dieser Diabetesform beschränken sich durchwegs auf die blutzuckerspezifischen mikrovaskulären Veränderungen Retinopathie und Neuropathie [4–8]. Damit kommt der möglichst optimalen Blutzuckereinstellung die größte Bedeutung in der Behandlung zu.

■ Autologe Inselzelltransplantation

Vor einer operativen Teil- oder Total-Entfernung des Pankreas sollte die Möglichkeit einer autologen Inselzelltransplantation

evaluiert werden. Nach Teilpankreatektomie sind Raten an Insulinfreiheit von bis zu 95 % beschrieben [9]. Bei Patienten mit totaler Pankreatektomie gelingt meist zumindest eine Stabilisierung der Blutzucker-Einstellung unter Verwendung nur niedriger Insulintagesdosen und insgesamt deutlich geringerer Hypoglykämieeigung. In ca. 20–30 % wird sogar bei diesen Patienten eine Insulinunabhängigkeit erreicht [9, 10]. Letztere hängt von der Zahl der transplantierten Inselzellen ab, welche zumindest 4500 IEQ/kg KG betragen sollte.

■ Partielle Pankreatektomie

Hilfreich zur Evaluierung der Pankreasfunktion ist neben der Analyse von Blutzucker-Tagesprofilen und der HbA1c-Untersuchung die Bestimmung des C-Peptids nüchtern und nach Glukagonstimulation, um die Insulinrestsekretion quantifizieren zu können. Zur Qualifizierung ist – insbesondere bei nur grenzwertig erhöhtem Blutzucker nach Teilpankreatektomie – die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests sinnvoll.

Ist postoperativ eine ausreichende Insulinsekretion vorhanden, dann richtet sich die Wahl der medikamentösen antiglykämischen Therapie nach der Empfehlung des aktuellen ADA/EASD-Konsensus bzw. den Leitlinien der ÖDG [11, 12].

Die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl sollte ergänzend erfolgen, um eine exokrine Pankreasinsuffizienz auszuschließen. Neben der Substitution der Pankreasenzyme zur Normalisierung der Verdauung gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung durch die Substitutionstherapie [13].

Eingelangt am 10.08.16, angenommen am 11.08.16

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Kompetenz-Zentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle-Diakonissen und Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser, Diakonissen und Wehrle-Privatklinik GmbH, A-5026 Salzburg, Guggenbichlerstraße 20, E-mail: raimund.weitgasser@pkwd.at

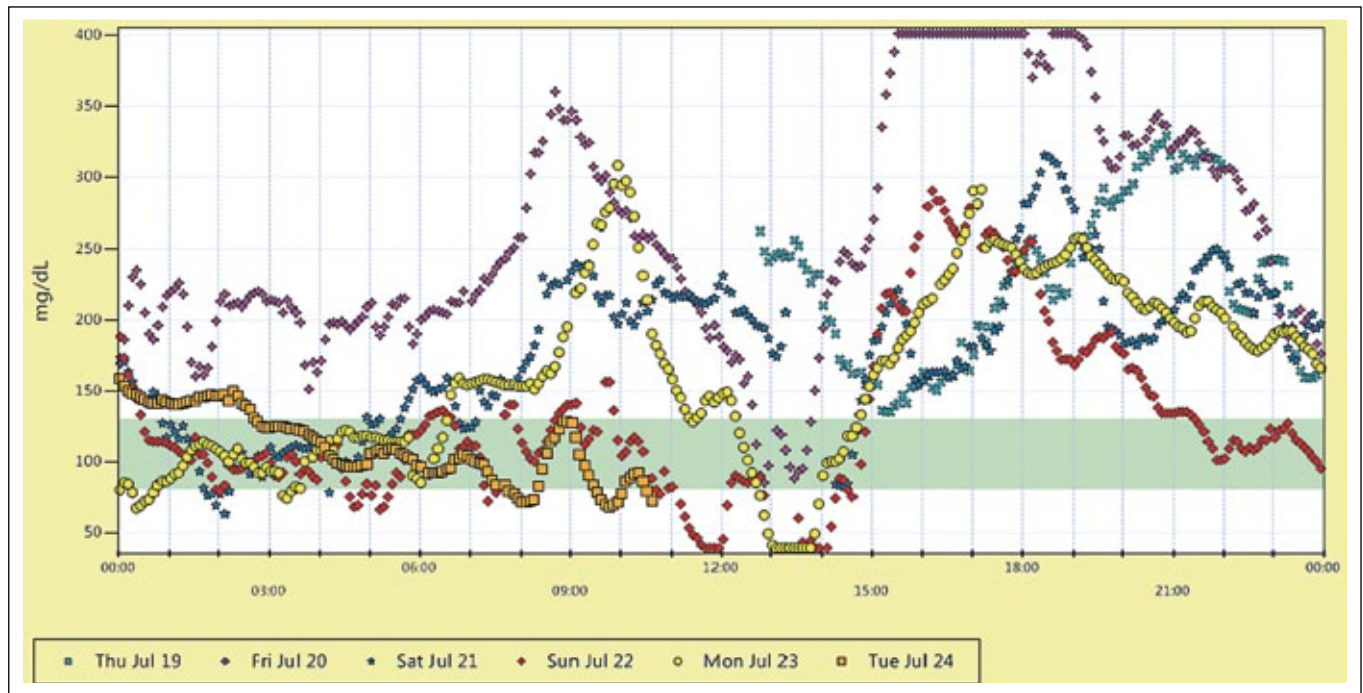


Abbildung 1: „Brittle-Diabetes“ bei fehlender Insulin- und Glukagonsekretion (CGM, Dexcom G4), G.H., w, 54a (Data on file, R. Weitgasser 2016)

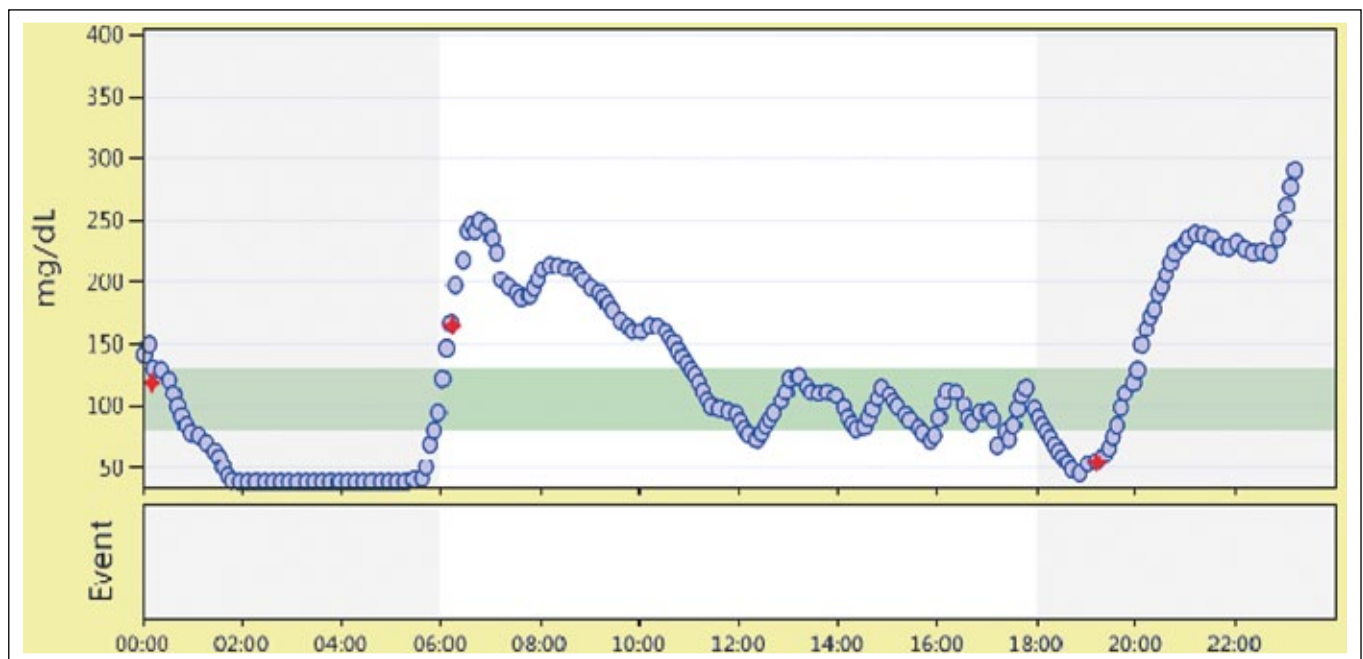


Abbildung 2: Nächtliche Hypoglykämie (CGM, Dexcom G4); H.S., m, 32a (Data on file, R. Weitgasser 2016)

■ Totale Pankreatektomie

Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes fehlt bei diesen Patienten neben der Insulin- auch die Glukagonsekretion völlig. Große Blutzuckerschwankungen in Form eines „Brittle-Diabetes“ sind bei diesen Patienten das typische klinische Bild (Abb. 1). Ohne ausreichende hormonelle Gegenregulation ist insbesondere die Gefahr für das Auftreten schwerer Hypoglykämien hoch (Abb. 2).

Daraus ergibt sich als ideale Form einer Insulintherapie nach totaler Pankreatektomie die Basis-Bolus-Therapie mit mehrmals täglichen Insulininjektionen oder die Verwendung einer Insulinpumpe. Häufige Hypoglykämien lassen sich dabei auch

durch die Wahl der Insuline vermeiden [14–17]. Als Basalinsuline eignen sich neuere Insuline wie Degludec oder Glargin U300 mit flachem, nahezu gipfellosem Wirkprofil und geringer intraindividueneller Variabilität. Als kurz wirksame Insuline sollten ebenfalls Insulinanaloge eingesetzt werden, welche durch ihren raschen Wirkeintritt, ihr kürzeres Wirkmaximum und ihre kürzere Wirkdauer Humaninsulinen zu bevorzugen sind. Damit lassen sich Hypoglykämien vor allem zwischen den Mahlzeiten reduzieren.

Um eine Basis-Bolus-Therapie entsprechend umsetzen zu können, ist allerdings eine ausführliche individuelle Diabeteschulung nötig. Diese sollte neben der Anleitung zur möglichst optimalen Nahrungs- und Insulindosisanpassung insbe-

sondere die Information zu Hypoglykämien und Maßnahmen zu deren Verhinderung und Behandlung beinhalten.

Um eine möglichst gute Diabeteseseinstellung mit den genannten Maßnahmen zu erreichen, sind häufige Blutzucker-Selbstkontrollen nötig. Diese können heute durch die kontinuierliche Glukosemessung mittels Glukosesensor ergänzt oder sogar ersetzt werden. Dabei steht als „einfachste“ Möglichkeit das „Flash Glucose Monitoring“ mit einem Sensor, welcher durch das Abrufen des Glukosewerts mit einem Lesegerät aktiviert wird, zur Verfügung. Demgegenüber stehen Glukosesensoren, welche ohne jeweilige Aktivierung kontinuierliche Messungen der Gewebsglukose durchführen und diese an ein Aufnahmegerät übermitteln. Diese sind weiters mit einem Alarmsystem ausgestattet, welches dann Alarm gibt, wenn vordefinierte Glukosegrenzwerte über- oder unterschritten werden. Diese Systeme wurden mittlerweile bis zum nahezu geschlossenen System aus Insulinpumpe und Sensor mit Pumpen-Abschaltung bei Hypoglykämie-Trenderkennung weiterentwickelt, um insbesondere Patienten mit häufigen Hypoglykämien oder einer Hypoglykämie-Erkennungsstörung zu unterstützen [18–20].

Patienten mit großen Blutzuckerschwankungen und Gefährdung für schwere Hypoglykämien – wie dies für pankreatektomierte Patienten zutrifft – profitieren von solchen Systemen besonders und sollten damit ausgestattet werden.

■ Zusammenfassung

Durch die medikamentöse und technische Entwicklung der letzten Jahre stehen uns deutlich mehr Mittel zur Verfügung, um Patienten mit komplexen Diabetesformen besser behandeln zu können. Patienten mit Typ-3c-Diabetes profitieren von diesen Möglichkeiten ganz besonders.

■ Interessenkonflikt

Forschungsunterstützung, Vortrags- und Beratungstätigkeit des Autors in den letzten 3 Jahren: Abbott, Allergan, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Cilag, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Schülke, Takeda.

Literatur:

- Scavini M et al. Diabetes after pancreatic surgery: novel issues. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 16.
- Ewald N et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 338–42.
- Hardt PD et al. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiag-

nosed? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S165–9.

- Briani G et al. Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease. *J Diabet Complicat* 1988; 2: 50–2.
- Marre M et al. Glomerular hyperfiltration in type I, type II, and secondary diabetes. *J Diabet Complicat* 1992; 6: 19–24.
- Ziegler O et al. Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic

pancreatitis. *Diabetes Metab* 1994; 20: 540–5.

- Wakasugi H et al. Angiopathies in pancreatic diabetes resulting from chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 175–80.
- Wu Q et al. Systematic review and meta-analysis of islet autotransplantation after total pancreatectomy in chronic pancreatitis patients. *Endocr J* 2015; 62: 227–34.
- Wilson GC et al. Completion pancreatectomy and islet cell autotransplantation as salvage therapy for patients failing previous operative interventions for chronic pancreatitis. *Surgery* 2015; 158: 872.
- Balzano G et al. Autologous islet transplantation in patients requiring pancreatectomy: a broader spectrum of indications beyond chronic pancreatitis. *Am J Transplant* 2016; 16: 1812–26.
- Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
- Lechleitner M et al. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S54–S61.
- Weitgasser R et al. Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S163–S166.
- Hermansen K et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus tradi-

tional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–9.

- Heise T et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 944–50.
- Evans M et al. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice – a case-based evaluation. *J Med Econ* 2014; 18: 96–105.
- Home PD et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; 38: 2217–25.
- Bolinder J et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5. [Epub ahead of print]
- Ly TT et al. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1462–5.
- Choudhary P et al. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 288–91.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser

Medizinstudium Universität Innsbruck (1975–1981). Turnus-Teilausbildung und Facharztausbildung Innere Medizin, LKH Salzburg (1981–1990). Zusatzspezialisierung für Kardiologie, Endokrinologie / Stoffwechsel und Gastroenterologie / Hepatologie (1990–2004). Forschungsaufenthalte an der Unit of Metabolic Medicine, Guy's Hospital, University of London, UK (1991) und dem Joslin Diabetes Center, Harvard University Medical School, Boston, MA, USA (1994, 1995). Habilitation zum Universitäts-Dozenten für Innere Medizin an der Universität Innsbruck 2001.

Entwicklung und Leitung der Diabetesambulanz an der Abt. für Innere Medizin II, und im Weiteren des Schwerpunkts Diabetologie an der Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Landeskrankenhaus Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (1986–2010). Lehr- und Forschungsauftrag an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (ab 2003). Aufbau eines Studienzentrums in der Privatklinik Wehrle-Diakonissen Salzburg (ab 2012). Seit 2010 Leitung des Kompetenzzentrums Diabetes / Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen Salzburg.

Vorstandsmitglied der Österreichischen Diabetes Gesellschaft ÖDG (Präsident 2010–2011), der Europäischen Diabetesgesellschaft EASD (Honorary Treasurer 2016–2019) und Österreich-Delegierter bei der Welt-Diabetes-Gesellschaft IDF (seit 2009).

Ca. 280 Publikationen und über 450 Vorträge, vorwiegend im Bereich Diabetologie.



Nebennierenkrisen und Hypoglykämien bei Kindern mit klassischem adrenogenitalem Syndrom (AGS)

W. Bonfig¹, B. Odenwald²

Kurzfassung: Patienten mit klassischem adrenogenitalem Syndrom (AGS) sind lebenslang für potentiell letale Nebennierenkrisen gefährdet. Bei Kleinkindern können außerdem Hypoglykämien auftreten. Als Folge von Elektrolytentgleisungen und Hypoglykämien haben besonders Kleinkinder auch ein erhöhtes Krampfanfallrisiko, wie erstmalig in einer deutschen Langzeitstudie berichtet wurde. Typische Triggersituationen für Nebennierenkrisen sind Infektionserkrankungen, vor allem Gastroenteritiden. Patienten mit AGS und deren Angehörige sollten im Umgang mit der Erkrankung regelmäßig geschult werden. Dies betrifft die Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme, die adäquate Glukokortikoid-

dosiserhöhung bei Stress (in der Regel dreifache bis fünffache Hydrokortison-Dosiserhöhung) sowie die parenterale Verabreichung von Hydrokortison oder Prednison.

Schlüsselwörter: adrenogenitales Syndrom (AGS), Nebennierenkrise, Salzverlustkrise, Hypoglykämie, Krampfanfall

Abstract: Adrenal crisis and hypoglycemia in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Patients with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) have a life-long risk for potentially lethal adrenal crisis. Toddlers and infants are also at risk for hypoglycemia. Especial-

ly infants with CAH have a higher seizure risk as a consequence of hyponatremia and hypoglycemia. Typical trigger situations for adrenal crisis are infectious diseases, especially gastroenteritis. Patients with CAH and their family members should be educated in terms of compliance with glucocorticoid medication, adequate stress dosing (usually triple to five fold elevated oral hydrocortisone dosage) and intramuscular injection of hydrocortisone or prednisone. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (4): 106–7.**

Keywords: congenital adrenal hyperplasia (CAH), adrenal crisis, salt losing crisis, hypoglycemia, seizure

■ Einleitung

Unter dem adrenogenitalen Syndrom (Englisch: congenital adrenal hyperplasia) werden alle Störungen der adrenalen Steroidbiosynthese zusammengefasst, die mit einer verminderten Synthese von Gluko- und/oder Mineralokortikoiden einhergehen und häufig auch zu Störungen der Geschlechtsdifferenzierung führen. In 90–95 % der Fälle liegt ein 21-Hydroxylasemangel auf Grund einer *CYP21A2*-Mutation vor.

Historisch wird das AGS mit 21-Hydroxylasemangel in eine klassische und eine nicht-klassische Form eingeteilt. Bei der klassischen Form kommt es bei weiblichen Feten zu einer antenatalen Virilisierung des Genitales. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in einen 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust und in einen unkomplizierten, einfach virilisierenden 21-Hydroxylasemangel. Klinisch sind die Übergänge je nach Restaktivität der 21-Hydroxylase jedoch fließend. Bei schwerem Enzymdefekt der 21-Hydroxylase liegt außer dem Kortisolmangel auch ein Aldosteronmangel vor. Ab der zweiten Lebenswoche kann es zu einer potentiell lebensbedrohlichen Salzverlustkrise kommen. Die Symptome sind unspezifisch und bestehen aus Apathie, Trinkschwäche oder Erbrechen. Laborchemisch zeigen sich eine Hyponatriämie, eine Hyperkaliämie und eine metabolische Azidose. Außerdem kann es zur arteriellen Hypotension kommen.

Vor dem Neugeborenen-Screening waren vor allem Jungen mit klassischem AGS und Salzverlust gefährdet, im Rahmen einer Salzverlustkrise zu versterben. Bei Mädchen erfolgte im Allgemeinen eine rechtzeitige Diagnosestellung durch das virilisierte Genitale. Seit Einführung des Neugeborenen-Screenings gelingt eine Diagnosestellung in den meisten Fällen bereits vor dem Auftreten einer lebensbedrohlichen Salz-

verlustkrise. Dennoch sind die Patienten lebenslang gefährdet, in entsprechenden Triggersituationen Addison-Krisen, Salzverlustkrisen und Hypoglykämien zu erleiden.

■ Studienbericht

In einer im *European Journal of Endocrinology* im Februar 2016 publizierten Arbeit [1] wurde die Häufigkeit von Salzverlustkrisen und hypoglykämischen Episoden bei 102 bayerischen Kindern mit klassischem 21-Hydroxylase-Mangel-AGS in einer populationsbasierten prospektiven Langzeitstudie untersucht. Bei allen Kindern wurde die Diagnose beim Neugeborenen-Screening gestellt. Im Beobachtungszeitraum kam es bei 74 Kindern (72,5 %) zu keinen Hospitalisierungen wegen einer Nebennierenkrise oder Hypoglykämien. Bei den restlichen 28 Kindern (27,5 %) kam es jedoch zu 22 Salzverlustkrisen und 16 hypoglykämischen Episoden. Hypoglykämien traten vor allem bei Kleinkindern im Alter zwischen einem und vier Jahren auf. Die Häufigkeit von Nebennierenkrisen betrug 6,5 pro 100 Patientenjahre (95 %-Konfidenzintervall: 4,6–8,8).

Typische Triggersituationen für Salzverlust-Krisen waren akute Infektionserkrankungen (in 4 Situationen erfolgte eine adäquate Erhöhung der Glukokortikoiddosis im Sinne einer dreifachen bis fünffachen Hydrokortison-Dosis) und subakute Infektionserkrankungen über mehrere Tage (in 18 Situationen vor der Entgleisung bereits 1–4 Tage Fieber, aber nur zweifache Hydrokortison-Dosis). Die häufigsten Ursachen der Infektion waren Gastroenteritiden und Infekte der oberen Luftwege. Nach stationärer Aufnahme erhielten 13 Kinder eine parenterale Glukokortikoid-Stressdosis und eine Kochsalzinfusion und bei 9 Kindern war eine hochdosierte orale Glukokortikoid-Stressdosis therapeutisch ausreichend. Die Daten zeigen, wie wichtig eine adäquate Hydrokortison-Stressdosis (= dreibis fünffache Hydrokortison-Dosis) ist und dass es bei Malabsorption trotzdem zu Salzverlustkrisen kommen kann, die eine parenterale Glukokortikoids substitution erforderlich macht.

Im Gegensatz zu den infektionsassoziierten Salzverlustkrisen traten die hypoglykämischen Episoden oft unerwartet und

Aus dem ¹Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, und Medizinische Fakultät der Technischen Universität München, und ²Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Korrespondenzadresse: Prim. Priv. Doz. Dr. Walter Bonfig, Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42, E-mail: Walter.Bonfig@mri.tum.de

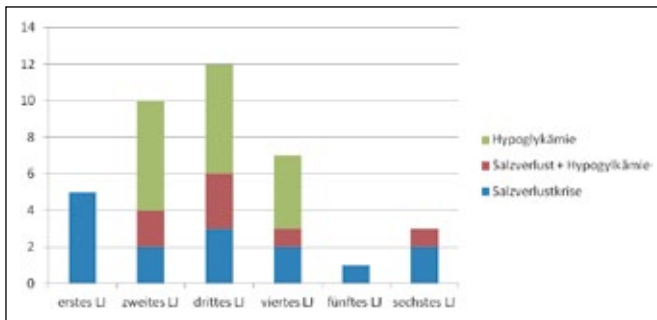


Abbildung 1: Anzahl der Episoden mit Salzverlust, Salzverlust und Hypoglykämie und Hypoglykämie alleine nach Lebensjahren (LJ) (mod. nach [1])

meistens am frühen Morgen bei vorher klinisch unauffälligen Kindern auf. Nur bei fünf von 16 hypoglykämischen Episoden konnte als prädisponierender Faktor eine beginnende Gastroenteritis identifiziert werden. In den elf übrigen Fällen konnte keine Ursache für die Hypoglykämie ausfindig gemacht werden. Kinder mit oder ohne Hypoglykämien unterschieden sich auch nicht signifikant in der mittleren Hydrokortison-Tagesdosis pro m² Körperoberfläche.

Bei den Hypoglykämien handelte es sich um schwere symptomatische Hypoglykämien mit neuroglykopenischen Symptomen bei Blutzuckerwerten zwischen 12 und 42 mg/dl (0,66–2,31 mmol/l): Sechs Kinder litten unter hypoglykämischen Krampfanfällen und bei insgesamt 13 Kindern lag eine Bewusstseinstörung vor. Alle Kinder erhielten eine parenterale Glukose- und Flüssigkeitszufuhr sowie eine parenterale Hydrokortison-Stressdosis. Als Ursache für die morgendlichen Hypoglykämien wurde ein zu großer Abstand zwischen abendlicher und morgendlicher Hydrokortisoneinnahme angenommen, so dass in den meisten Fällen therapeutisch eine vierte nächtliche Hydrokortison-Gabe eingeführt wurde. Zusätzlich wurden die Eltern mit Blutzuckermessgeräten ausgestattet und in deren Handhabung instruiert. In Abbildung 1 sind die Anzahl der Episoden mit Salzverlust, Hypoglykämie und Salzverlust plus Hypoglykämie nach dem Alter in Lebensjahren dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum traten bei insgesamt 18 Kindern Krampfanfälle auf: davon in acht Fällen im Rahmen einer Salzverlustkrisen bei Hyponatriämie und in sechs Fällen im Rahmen einer Hypoglykämie. Bei einem Kind lag eine klassifizierte Epilepsie vor, bei drei Kindern kam es zu klassischen Fieberkrämpfen (ohne Elektrolytentgleisung oder Hyponatriämie). Das Risiko für ein AGS-Kind, in den ersten sechs Lebensjahren mindestens einen Krampfanfall zu erleiden, betrug 17,6 % (95 %-Konfidenzintervall: 10,8–26,4 %) und war damit deutlich höher als in der deutschen KiGGS-Studie zur allgemeinen Kindergesundheit (Risiko für einen Krampfanfall 3,5 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall: 3,3–3,8 %). Dies ist ein bislang unterschätztes Risiko bei AGS-Kindern, so dass deren Eltern in der Wahrnehmung von Hypoglykämien und für das Vorgehen bei einem Krampfanfall instruiert werden sollten.

■ Nebennierenkrisen bei AGS über die gesamte Lebensspanne

In einer cross-sektionalen Studie [2] aus dem Jahr 2012 wurde die Häufigkeit von Nebennierenkrisen über die Lebensspanne bei deutschen AGS-Patienten untersucht. Dabei lag die Häu-

figkeit zwischen 4,9 und 5,8 Krisen pro 100 Patientenjahre. 70 % der Krisen traten in den ersten 10 Lebensjahren auf, aber immerhin 20 % der Krisen ereigneten sich im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit einer Häufung zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr in der sogenannten „rushhour des Lebens“. Bei Patienten mit saltverlierendem AGS traten Nebennierenkrisen häufiger auf (8,8 Krisen pro 100 Patientenjahre) als bei Patienten mit einfach virilisierendem AGS (2,5 Krisen pro 100 Patientenjahre). Die häufigsten Triggersituationen waren fieberhafte Infektionserkrankungen, vor allem Gastroenteritiden.

■ Empfehlungen zur Vermeidung von Nebennierenkrisen

Alle Patienten mit AGS sollten in jedem Lebensalter von einem Endokrinologen regelmäßig betreut und über die Erkrankung und Therapie informiert werden – das umfasst auch das Notfallmanagement. Kinderendokrinologen sollten sich des erhöhten Hypoglykämie- und Krampfanfallrisikos im Kleinkindalter bewusst sein und die Eltern über die Symptome einer Hypoglykämie und deren Akutbehandlung aufklären. Gegebenenfalls ist bei Kleinkindern mit nächtlichen oder morgendlichen Hypoglykämien eine transiente zusätzliche nächtliche Hydrokortison-Gabe erforderlich.

Alle Patienten mit einem AGS sollten einen Notfalleisweis und den aktuellen Arztbrief erhalten. Die Patienten sollten bei Fieber, Operationen, Narkosen oder anderem körperlichem Stress eine Hydrokortison-Stressdosis erhalten. Bei oraler Therapie entspricht dies der drei- bis fünffachen Menge der Standard-Hydrokortisondosis (eine Verdoppelung ist in den meisten Fällen nicht ausreichend). Die Patienten bzw. bei Kleinkindern deren Eltern sollten zur parenteralen Gabe von Hydrokortison oder Prednison geschult werden. Bislang ist dabei die intramuskuläre Injektion etabliert, die subkutane Injektion von Hydrokortison scheint dafür bei Erwachsenen jedoch genauso gut geeignet zu sein [3] und könnte zu einer besseren Compliance bei der Umsetzung führen.

■ Interessenkonflikt

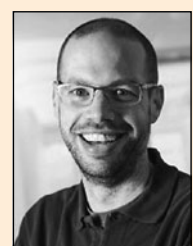
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur:

- Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr HG, Schmidt H, Wildner M, Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first six years of life. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 177–86.
- Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 35–42.
- Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 147–54.

Prim. PD Dr. Walter Bonfig

Primararzt für Kinder- und Jugendheilkunde am Klinikum Wels-Grieskirchen (Austria), Schwerpunkt (D) und Additivfach (A) Kinderendokrinologie und -diabetologie, Mitglied der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München



Mitteilungen der Österreichischen Schilddrüsen-Gesellschaft / Austrian Thyroid Association

Modifizierte ATA-Empfehlungen zur Abklärung von Schilddrüsenknoten und Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (OSDG und BV)

Modified recommendations of Austrian Thyroid Association and Professional Association of Austrian Nuclear Medicine (Berufsvereinigung) based on ATA guidelines

S. Mirzaei¹, W. Buchinger², H.-J. Gallowitsch³, G. Zettinig⁴, R. Prommegger⁵, A. Haug⁶, A. Gessl⁷

Aus dem ¹Institut für Nuklearmedizin mit PET-Zentrum, Wilhelminenspital, Wien, ²Schilddrüseninstitut Gleisdorf, ³Abteilung für Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie PET/CT-Zentrum, Landeskrankenhaus Klagenfurt, ⁴Schilddrüsen Praxis, Josefstadt, Wien, ⁵Sanatorium Kettenbrücke, Allgemeine Chirurgie, Innsbruck, ⁶Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, AKH, MUW Wien, ⁷Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, AKH, MUW Wien

Das Schilddrüsenkarzinom ist eines der häufigsten Karzinome überhaupt und stellt die häufigste Neoplasie der endokrinen Organe dar. Die Inzidenz des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist in vielen Ländern im Steigen. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mittlerweile der häufigste epitheliale Tumor der Schilddrüse [1]. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome werden je nach Größe und Ausbreitung nach dem TNM-Staging-System 2009 klassifiziert [2]. Kleine Tumoren werden häufig als Zufallsbefund im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen beim Ultraschall der Halsgefäße entdeckt. Die sinnvolle und kosteneffektive Abklärung von Schilddrüsenknoten und Nachsorge von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bedarf Richtlinien, wie in vielen anderen Disziplinen, anhand der vorliegenden Daten aus der Literatur [3]. Dazu wurden umfassende ATA- und ETA-Guidelines [4–6] publiziert, die jedoch aufgrund der Komplexität der Entscheidungsfindung unter Einbeziehung verschiedener morphologischer,

funktioneller, laborchemischer Parameter bis hin zur Feinnadelpunktion und Histologie schwer in der klinischen Routine implementierbar sind.

Die Autoren versuchen hier ein Schema zu präsentieren, das sich auf die aktuellen ATA-Guidelines [5] bezieht, mit einigen Modifikationen, um es für die tägliche Routine anwendbar zu gestalten.

Die Abweichungen von den ATA-Empfehlungen betreffen vor allem folgende Bereiche: Bei einer Knotengröße von > 1 cm können Schilddrüsenknoten metabolisch mittels Szintigraphie gut beurteilt werden und bei einem szintigraphisch heißen Knoten wird beispielsweise keine Feinnadelbiopsie empfohlen. Ein heißer Knoten kann wiederum auch bei einem im Normbereich liegenden TSH vorkommen und dementsprechend sollte die Schilddrüsenfunktion im Hinblick auf die

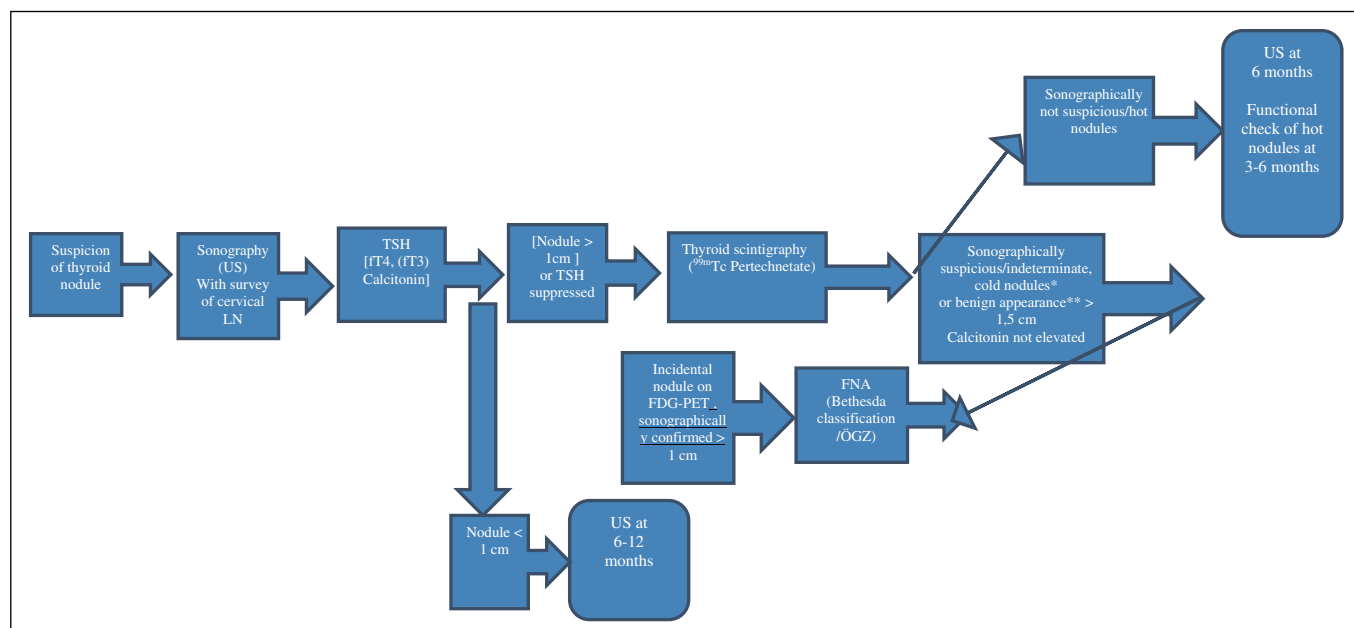


Abbildung 1: Initiale Knotenabklärung

Entwicklung einer späteren Autonomie kontrolliert werden, um bei Bedarf rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Eine MIBI-Szintigraphie der Halsregion kann bei ei-

nem suspekten Knoten und unklarer Zytologie in der Schilddrüse hilfreiche Informationen in Bezug auf das Malignitätsrisiko dieses Knotens liefern [7]. Der nach einer ablativen

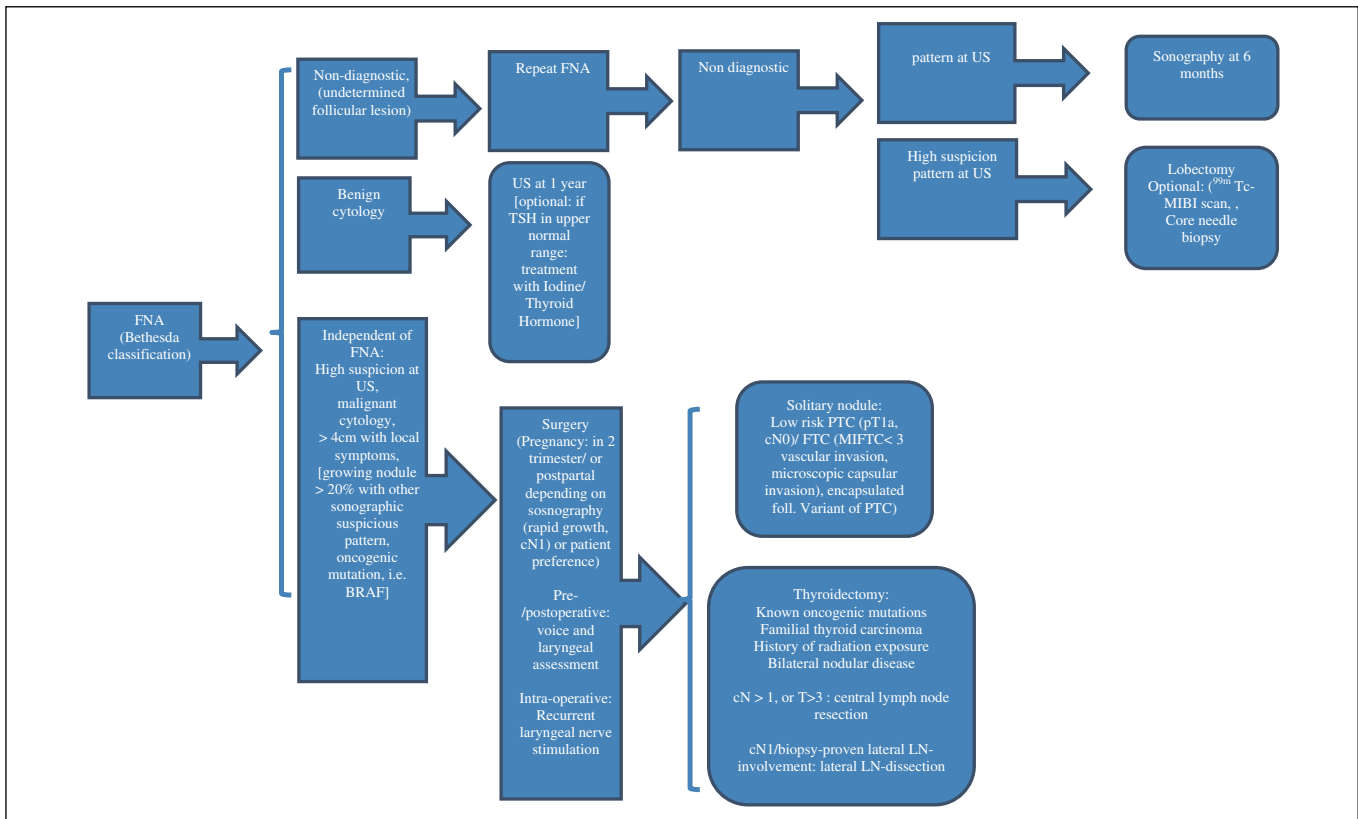


Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen basierend auf dem Punktionsergebnis

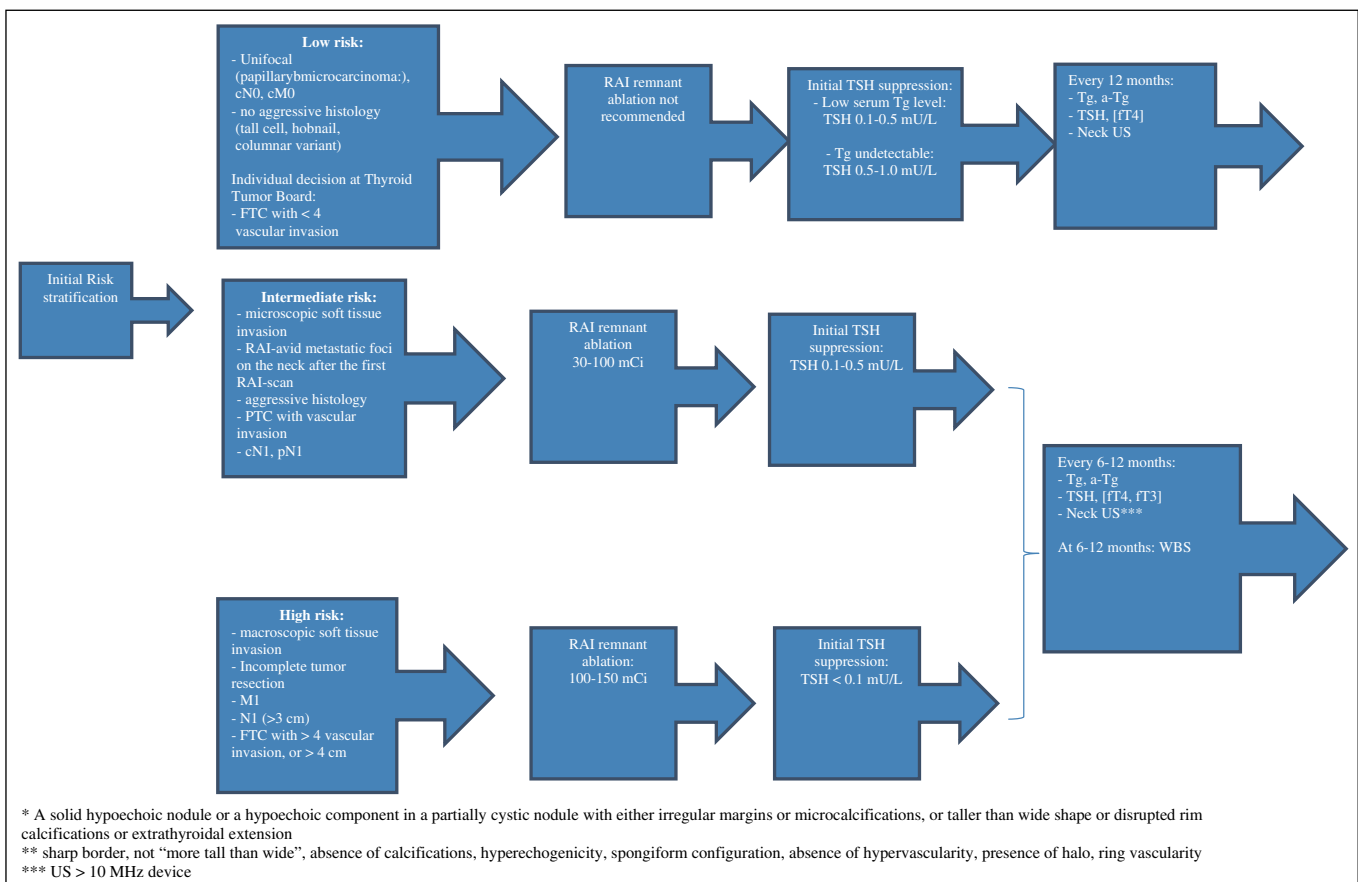


Abbildung 3: Initiale Risikostatifizierung

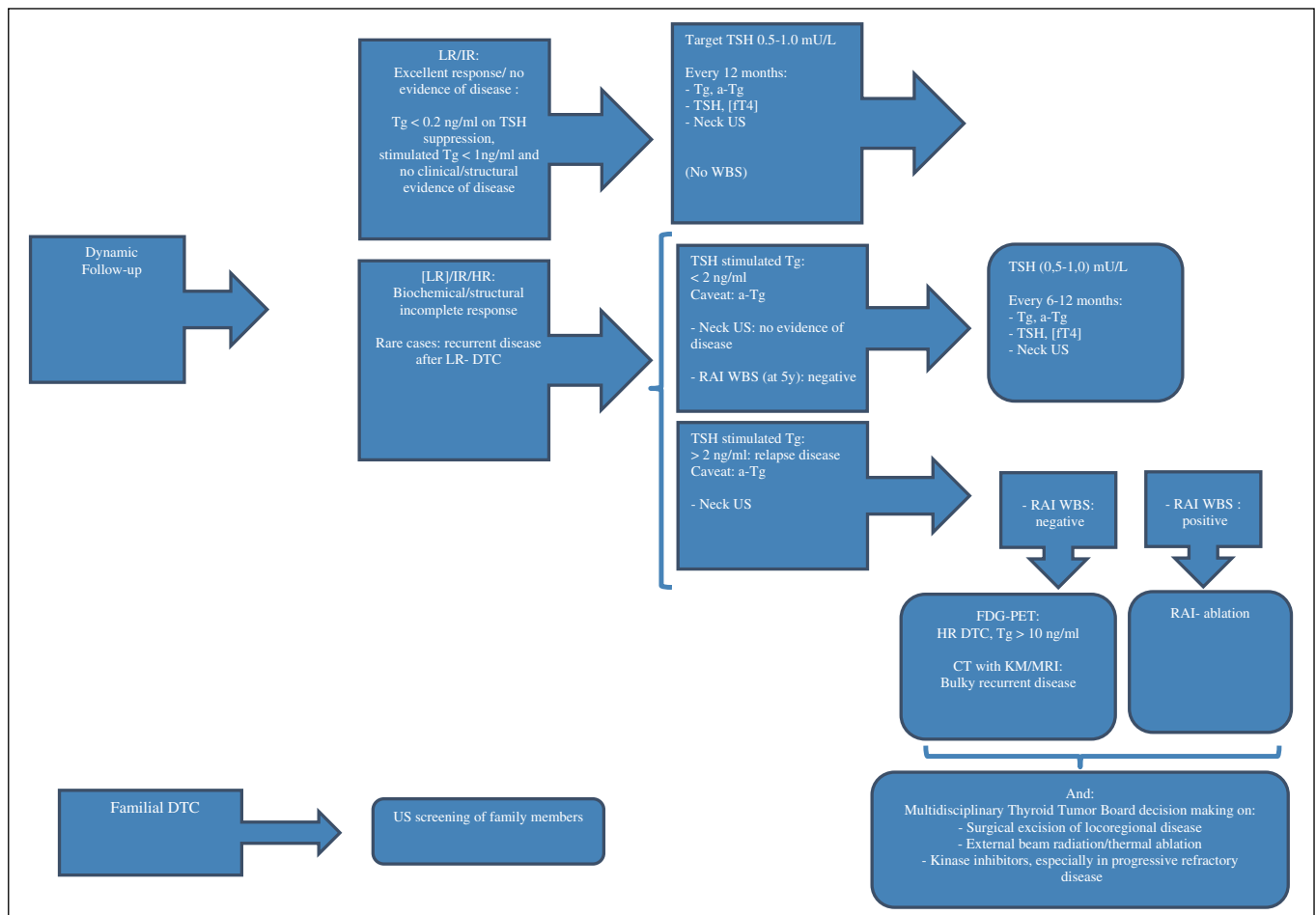


Abbildung 4: Dynamische Nachsorge

Therapie eines Schilddrüsenkarzinoms zu erzielende TSH-Bereich wurde abhängig von der Risikogruppe im Konsensus definiert. Optional wurde die Bestimmung des Calcitonin-spiegels nach Feststellung eines Knotens in der Schilddrüse, sowie eine Stanzbiopsie nach wiederholt unklarer Feinnadelbiopsie empfohlen. Des Weiteren wurde eine sonographische Untersuchung von Familienmitgliedern beim Nachweis eines familiären DTC empfohlen. Die Ultraschalluntersuchung stellt eine nicht invasive kostengünstige Methode dar und es ist nach Meinung der Autoren durchaus gerechtfertigt, diese als Screening-Methode in dieser Population anzuwenden.

Die Abklärung eines Schilddrüsenknotens wird tabellarisch schrittweise dargestellt (Abb. 1–4), wobei hier die erforderlichen laborchemischen und apparativen Untersuchungen (Sonographie, Szintigraphie) je nach Befundkonstellation gezielt implementiert werden. Dieser gezielte Einsatz von Hilfsmethoden soll auch einen Beitrag zum kosteneffektiven Management von Patienten mit unklaren Herden in der Schilddrüse leisten, wenn man bedenkt, dass fast jeder zweite Erwachsene einen Schilddrüsenknoten hat. Nicht jeder dieser Knoten bedarf einer konservativen bzw. ablativen Therapie, aber eine Abklärung muss nach einem Mindestmaß an international gültigen Standards erfolgen.

Literatur:

- Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004; 14: 277–86.
- Sobin LJ, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Liss, New York, 2009.
- Krupinski EA, Antoniotti N, Bernard J. Utilization of the American Telemedicine Association's Clinical Practice Guidelines. *Telemed J E Health* 2013; 19: 846–51.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–33.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010; 16: 468–75.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R et al. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
- Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, Alibrandi A et al. (99m)Tc-Methoxy-Iso-butyl-Isonitrite Scintigraphy Is a Useful Tool for Assessing the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Cytology. *Thyroid* 2016; 26: 1101–9.

Korrespondenzadresse:

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



Dual Action Against Depression

Besonders geeignet für:



Patienten mit Polypharmazie



Typ 2-Diabetiker



Onkologische Patienten

Mit Vorteilen hinsichtlich:



Leber^{1,2}



Schmerz³



Herz⁴



Gewicht^{5,6,7}



Sexualität⁸



Sicherheit^{9,10}

**FREI
VON**

**CYP-450
Interaktionen
QT-Zeit
Verlängerung**

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ Puozzo C et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988. ² S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33. ³ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. ⁴ A. Periclou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433. ⁵ H. Toplak, H. Abrahamian, "Impact of Depression on Diabetes Mellitus" Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ⁶ H. Abrahamian et al. "Diabetes mellitus and comorbid depression; treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases" Neuropsychiat. Dis. Treat 2009; 5: 261-266. ⁷ H. Abrahamian et al. "Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication Study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group) Neuropsychiat. Dis. Treat 2012: 355-360. ⁸ D. Baldwin, R. Moreno, M. Briley "Resolution of Sexual Dysfunction During Acute Treatment of Major Depression with Milnacipran" Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; vol 23: 527-32. ⁹ Austria Codex Fachinformation. ¹⁰ A. Avedisova et al. "Effect of Milnacipran on Suicidality in Patients with mild to moderate depressive Disorder" Neuropsychiat Dis Treat 2009; 5: 415-20. IXINS1014
Fachkurzinformation siehe Seite 126

Ein Hormon stellt sich vor: Calcitonin

R. W. Gasser

■ Historie

Das Hormon Calcitonin (auch Thyreocalcitonin) wurde 1961 erstmals von Copp in Kanada beschrieben als Substanz, die bei Anstieg des Serum-Kalziums sezerniert wird und konsekutiv den Serum-Kalziumspiegel senkt [1, 2]. Zunächst vermutete man die Produktion von Calcitonin in der Nebenschilddrüse, bald jedoch konnte die Bildung von Calcitonin beim Menschen und bei Säugetieren in den C-Zellen der Schilddrüse („C“ für Calcitonin, auch als parafollikuläre Zellen bezeichnet) nachgewiesen werden [3]. Bei anderen Wirbeltieren (z. B. Fischen) wird Calcitonin im ultimobranchialen Körper gebildet. Die pathophysiologische Bedeutung von Calcitonin ist auch mehr als 50 Jahre nach seiner Entdeckung nicht völlig geklärt, auch deswegen, weil ein Defizit oder Exzess von Calcitonin keine bekannten klinischen Folgen hat, bis auf das Auftreten von Diarrhoen bei wenigen Patienten mit erhöhtem Calcitonin bei medullärem Schilddrüsenkarzinom [4].

■ Biochemie / Signaling

Calcitonin ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Polypeptid (Abbildung 1). Unterschiede bei verschiedenen Spezies ergeben sich in den Positionen 10–27. Lachscalitonin hat die größte Kalzium-senkende Potenz, es wurde deshalb zur Behandlung der Hyperkalziämie eingesetzt. Das für Calcitonin verantwortliche Gen befindet sich am kurzen Arm von Chromosom 11 und kodiert neben Calcitonin auch „Calcitonin gene-related peptide“, einen potenten Vasodilatator. Calcitonin bindet an den Calcitonin-Rezeptor an der Plasmamembran der Effektorzellen, der zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehört. Es werden multiple G-Protein-medierte Signalwege aktiviert, z. B. der cAMP/Proteinkinase-A-

Pathway oder der Proteinkinase-C-Pathway. Calcitonin wird hauptsächlich in der Niere metabolisiert [4, 5].

Frauen haben niedrigere Calcitonin-Basalwerte als Männer, im Alter kommt es zu einem Abfall von Calcitonin, die Studien zu beiden Beobachtungen sind jedoch uneinheitlich [4].

■ Wirkungen

Senkung von Serum-Kalzium

Ein erhöhter Serum-Kalziumspiegel wird durch Calcitonin abgesenkt, Calcitonin wirkt somit der Entwicklung einer Hyperkalziämie entgegen. Die Calcitoninsekretion wird über Aktivierung des Calcium-sensing-Rezeptors stimuliert. Einerseits bewirkt Calcitonin eine rasche Hemmung der Osteoklasten und reduziert damit die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen, andererseits wird durch Calcitonin die tubuläre Rückresorption von Kalzium in der Niere vermindert und damit die Kalzium-Ausscheidung gesteigert [4, 5].

Schutz des Knochens vor exzessivem Kalzium-Verlust

Diese Wirkung ist in Zeiten eines erhöhten Kalziumbedarfs von Bedeutung, was bei einer Schwangerschaft und der Laktation der Fall ist. Während der Schwangerschaft und Laktation steigen Calcitonin und $1,25\text{ (OH)}_2\text{-Vitamin D}$ an, Calcitonin wird in dieser Zeit auch in der Brustdrüse gebildet. Calcitonin hemmt dabei die osteoklastäre Knochenresorption und das Remodelling durch Osteocyten. Dies limitiert den mütterlichen Kalzium- bzw. Knochenmineralverlust; Calcitonin und $1,25\text{ (OH)}_2\text{-Vitamin D}$ tragen bei, den Transfer von Kalzium in den Fetus bzw. das Kind zu gewährleisten. Die Knochenmineraldichte nimmt bei Frauen während der Laktation um 5–10 % ab, dieser Verlust ist nach dem Abstillen reversibel. In

Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Calcitonin die Regeneration des Knochens nach der Laktation fördert [4, 5].

Knochenstoffwechsel

Calcitonin ist ein potenter Hemmer der Osteoklasten, therapeutisch wird es daher als Antiresorptivum eingesetzt. Es gibt jedoch ein Escape-Phänomen, sodass diese Wirkung über einen längeren Zeitraum abnimmt.

Studien zeigten, dass Calcitonin auch eine hemmende Wirkung auf Osteoblasten und auf den Knochenaufbau hat. Bei Calcitonin-Gen-Knockout-Mäusen, also bei einem Calcitonin-Defizit, wurde eine ge-

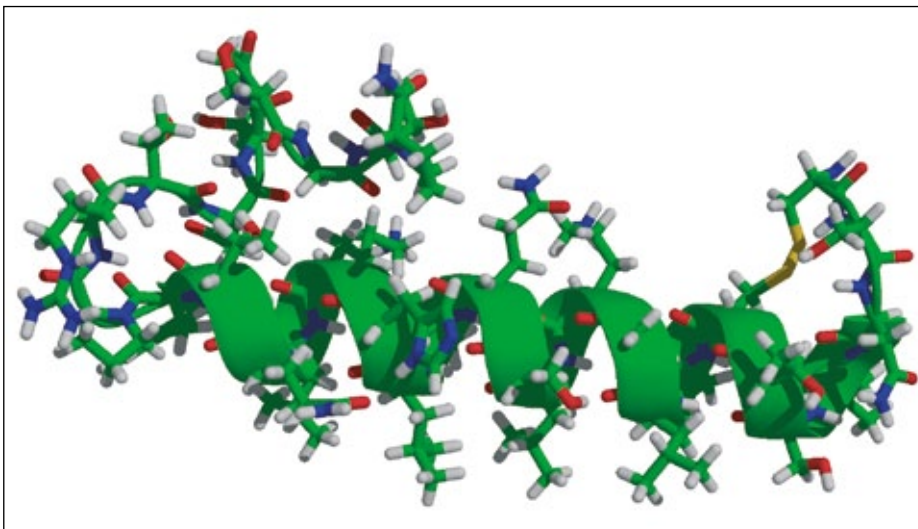


Abbildung 1: Calcitonin vom Lachs – Struktur (Reprint from Wikipedia)

steigerte Knochenneubildung beobachtet. Calcitonin-Rezeptoren wurden an Osteozyten nachgewiesen. Möglicherweise funktioniert die Beeinflussung der Knochenformation durch Calcitonin über eine Modifizierung von Osteozytenprodukten wie Sclerostin oder FGF23 [4, 5]. Andere Daten sprechen dafür, dass die Freisetzung eines Lysophospholipides (Sphingosin-1-Phosphat) aus Osteoklasten, das die Osteoblasten-Aktivität steigert, durch Calcitonin gehemmt wird und dadurch die Knochenneubildung reduziert wird [6].

Die Calcitonin-Sekretion wird postprandial durch gastrointestinale Hormone, wie z. B. Gastrin, stimuliert; es wird diskutiert, ob dadurch eine Einlagerung von Kalzium und Phosphat in den Knochen gefördert wird [4].

Niere, gesteigerte renale 1,25 (OH)₂-Vitamin-D-Bildung

Die Niere ist der Hauptort für den Abbau und die Metabolisierung von Calcitonin. Deshalb findet sich bei eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhter Calcitonin-Spiegel im Blut [4].

Calcitonin bewirkt eine Steigerung der 1,25 (OH)₂-Vitamin-D-Produktion in der Niere. Dies findet im gestreckten Teil des proximalen Tubulus statt, anders als durch Parathormon oder eine Hypophosphatämie, die die 1,25 (OH)₂-Vitamin-D-Bildung im gewundenen Abschnitt des proximalen Tubulus bewirken [4].

Schließlich wird durch Reduktion der tubulären Rückresorption von Kalzium die Kalzium-Ausscheidung gesteigert [5].

■ Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Serum-Calcitonin-Werte reflektieren die Aktivität der C-Zellen der Schilddrüse, eine Erhöhung findet man daher beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) und bei der höchstwahrscheinlich benignen C-Zell-Hyperplasie (CCH). Calcitonin wird in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des MTC als Tumormarker verwendet; aufgrund entsprechender Cut-off-Werte kann zwischen CCH und MTC differenziert werden. Neben dem Calcitonin-Basalwert kann auch ein durch Kalzium-stimulierter Wert zur Diagnostik herangezogen werden, das früher zur Stimulation von Calcitonin verwendete Penta-gastrin ist nicht mehr verfügbar [7, 8]. Auch bei einzelnen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, vor allem des Pankreas und des Bronchialsystems findet man erhöhte Serum-Calcitonin-Werte [9].

■ Therapeutische Anwendung

Aufgrund der antiresorptiven Wirkung wurde Calcitonin, vor allem als Lachscaltonin, in die Therapie eingeführt. Zahlreiche Studien wurden zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose durchgeführt, eine Reduktion von vertebrealen Frakturen, jedoch nicht von Hüftfrakturen, konnte nachgewiesen werden. Es zeigte sich aber, dass Calcitonin bei postmenopausaler Osteoporose letztendlich nur eine limitierte Wirksamkeit hat.

Bei der Langzeitanwendung von Calcitonin wurde ein erhöhtes Tumorrisiko nachgewiesen, sodass die Gabe von Calcito-

nin bei postmenopausaler Osteoporose nicht mehr gerechtfertigt ist und Calcitonin in dieser Indikation nicht mehr eingesetzt werden soll (Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA) [10]. Weiterhin kann Calcitonin jedoch in parenteraler Form bei folgenden Indikationen angewandt werden: Prävention von akutem Verlust an Knochenmasse bei Immobilisation, Morbus Paget in speziellen Fällen und Tumorhyperkalzämie. Die Therapie soll mit der geringstmöglichen Dosis und über den kürzestmöglichen Zeitraum erfolgen [11].

Calcitonin hat auch eine analgetische Wirkung bei der Behandlung akuter Schmerzen von osteoporotischen Wirbelfrakturen [12], es wird aber in Europa in dieser Indikation nicht mehr empfohlen [11]. Aus Japan gibt es jedoch eine neuere Studie zur analgetischen Wirksamkeit von Aal-Calcitonin bei bewegungsabhängigen Schmerzen im unteren Rückenbereich von postmenopausalen Frauen [13].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl Calcitonin nunmehr seit ungefähr 55 Jahren bekannt ist, ist seine pathophysiologische und physiologische Rolle weiterhin in Diskussion. Auffallend ist, dass klinische Folgen eines Calcitonin-Mangels nicht bekannt sind und auch eine Erhöhung von Calcitonin wie beim MTC nur selten zu einem klinischen Symptom (Diarrhoe) führt. Calcitonin hemmt Osteoklasten, hemmt aber nach neueren Studienergebnissen auch die Funktion der Osteoblasten, sodass es offensichtlich eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Kalzium-Homöostase und im Knochenstoffwechsel spielt. Eine wesentliche Funktion scheint Calcitonin während Schwangerschaft und Laktation zu haben, indem es den Körper vor einem exzessiven Kalzium-Verlust schützt. Von der physiologischen ist die pharmakologische Wirkung zu unterscheiden. Die Anwendung als Antiresorptivum bei Osteoporose war zunächst vielversprechend. Da jedoch eine akzeptable nachhaltige Wirkung nicht gezeigt werden konnte und zusätzlich ein erhöhtes Tumorrisiko bei Langzeitanwendung festgestellt wurde, ist Osteoporose keine Indikation mehr für Calcitonin. Nur bei speziellen Indikationen wird die Anwendung als Antiresorptivum noch empfohlen.

So wird aktuell Calcitonin vorwiegend als ein physiologischer Regulator des Kalzium- und Knochenstoffwechsels gesehen, dessen genaue Funktion in weiterer Forschung geklärt werden muss.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Copp DH, Davidson AGP. Direct humoral control of parathyroid function in the dog. *Proc Soc exp Biol Med* 1961; 107: 342–4.
2. Copp DH, Cheney B. Calcitonin – a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood. *Nature* 1962; 193: 381–2.
3. Pearse AG. The cytochemistry of the thyroid C-Cells and their relationship to calcitonin. *Proc R Soc London B Bio Sci* 1966; 164: 478–87.

4. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015; 8: 180–7.
5. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: Physiology or Fantasy? *J Bone Miner Res* 2013; 28: 973–9.
6. Martin TJ, Sims NA. Calcitonin physiology, saved by a lysophospholipid. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 212–5.

7. Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as biomarker for the medullary thyroid carcinoma. Recent Results Cancer Res 2015; 204: 117–37.

8. Mian C, Perrino M, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cut-offs, procedures, and safety. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1656–64.

9. Nozières C, Chardon L, Goichot B, et al. Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest of calcitonin monitoring during follow-up. Eur J Endocrinol 2016; 174: 335–41.

10. National Osteoporosis Guideline Group, Great Britain. Osteoporosis, Clinical guideline for prevention and treatment, updated January 2016.

11. Österreichisches Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, 2012. Calcitonin-haltige Arzneispezialitäten. www.basg.gv.at

12. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. Osteoporos Int 2005; 16: 1281–90.

13. Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, et al. Anti-nociceptive effects of elcatonin injection for postmenopausal women with back

pain: a randomized controlled trial. The Open Orthopaedics Journal 2010; 4: 132–6.

Korrespondenzadresse:

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

Meine Schilddrüse und ich



Der Ratgeber für ein gutes Miteinander

Von Wolfgang Buchinger
und Georg Zettinig

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

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

Aktuelles

Der Patient im Fokus – Ein Plädoyer für Schulung am Beispiel Hypoglykämie

S. Kurzemann

Wir leben im Zeitalter von Checklisten, Statistiken und Evidenz. Durch all das hat auch und gerade die Medizin in den letzten Jahrzehnten immense Fortschritte zugunsten unserer Patienten gemacht. Gleichzeitig wollen alle immer individueller zugeschnittene Therapien. Dabei bleibt die Teilwahrheit, dass ein halb volles und ein halb leeres Glas doch immer das selbe Glas sind.

Es ist unsere Aufgabe, unseren Patienten das Gefühl zu geben, dass sie als Individuen die bestmögliche evidenzbasierte Betreuung erhalten, ohne sich dabei als Statist in der Statistik zu fühlen.

Faktum ist, dass Diabetiker für das Gesundheitssystem teuer sind und dass Diabetiker mit Hypoglykämien um ein Mehrfaches teurer sind. So berichtet eine US-amerikanische Studie [Chou E et al., ADA 2014, Abstract 254-OR] von einer geschätzten Kosteneinsparung von ca. 730 \$ pro verhinderter Unterzuckerung. Eine Hypoglykämie-assoziierte Hospitalisierung schlägt mit ca. 20.000 \$ zu Buche und dauert durchschnittlich 19,8 vs. 3,4 Tage ohne Hypo.

Seit 1991 bin ich in der angewandten Diabetologie und Diabetiker-Schulung tätig, somit quasi ein erfahrener alter Hase. Öfters habe ich erlebt, dass Diabetiker – gar nicht nur als Folge einer Hypoglykämie – sondern aus Angst vor einer solchen ihre Therapie „modifizieren“, oft so weit, dass diese Angst in eine deutlich verschlechterte Stoffwechsellage mündet. Schulung wird nie alle Unterzuckerzustände verhindern, aber doch deren Zahl reduzieren. Wissen und Verständnis machen manövrierfähig und vermindern Angst.

Wenn, wie Leiter LA et al. 2005 [Can J Diab] gezeigt haben, 74,1 % der T1-Diabetiker und 43,3 % der T2-Diabetiker nach einer leichten Hypoglykämie selbständig ihre Insulindosis reduzieren, ist dies richtig, wenn eine zu hohe Insulindosis ursächlich für das Ereignis war. Wenn aber eine Fehleinschätzung der Kohlenhydratzufuhr der Grund war, ist die Insulinreduktion falsch. Eine kompetente Ernährungsberatung und regelmäßige Wissensauffrischungen sind Voraussetzung für eine zielführende (Insulin-) Therapie.

Um etwas über Wissen und Selbsteinschätzung der Patienten aus meiner Ambulanz für Funktionelle Insulintherapie (FIT) zu erfahren, habe ich vor einem Jahr eine kleine Befragung durchgeführt. Einige Antworten habe ich vorhergesehen, andere waren selbst für den alten Hasen in mir nicht nur unvorhergesehen, sondern sogar jenseits meiner Phantasie. In meine Befragung habe ich konsekutiv 15 Patienten aus meiner FIT-Ambulanz inkludiert, davon 13 mit T1DM und 2 mit T2DM. Alter (29–84 Jahre) und HbA1c (5,9–8,9 %) waren breit gestreut. Von einer stationären FIT- (Basis-Bolus-Therapie)

Schulung vor mehreren Jahren haben 9 Patienten profitiert, 4 hatten lediglich ein nicht strukturiertes Minimalprogramm absolviert, 2 eine Typ 2-Diabetikerschulung. Keiner hatte je eine Auffrischungsschulung, was daran liegt, dass eine Gruppenschulung unter diesem Titel nicht finanziert wird.

Allein die Antworten auf meine Frage nach der Hypo-Definition muten wie aus einem schlechten Ratespiel an: Die Angaben über hypoglykämische BZ-Werte reichten von 50 bis 100 mg/dl und mehrere Zwischenangaben in 5er-Schritten. Die Feststellung: „Im Hypo sind die Zellen mit Glukose unterversorgt“ kann einen nicht über: „Hypo ist, wenn ich was spüre!“ hinwegsehen lassen. Ich möchte hier einige Beispiele aufzählen, die ungewöhnlich sind und deren Kenntnis vielleicht helfen kann, die Wahrnehmung für künftige Ereignisse zu schärfen.

■ „I bin a Trottel, a akademischer zwor, aber halt a Trottel“

Patient, T1DM seit 26 Jahren, 60 Jahre alt, gut geschult, Akademiker, HbA1c 8,2 %, großer BZ-Schwankungsbereich, 4–5 leichte Hypos/Woche (40–60 mg/dl), zuletzt 1 × 32 mg/dl, „weil Essen falsch eingeschätzt und viel zu viel Kurzzeitinsulin gespritzt“ (Eigenanalyse). Dieser Patient ist mehrfach und gut geschult; sein Problem ist Desinteresse an seinem Diabetes, schlechtes Zuhören und fehlende Umsetzung der Eigenanalyse in Verhaltensänderung. Hier wird weitere Schulung immer nur vorübergehend eine Besserung herbeiführen. Meine Psychologie und meine Motivationsbemühungen reichen bei ihm nicht aus.

■ „Ich brauche ein Gutachten!“

Eine 34-jährige Patientin (nicht bei mir in Betreuung) kommt zur Tür herein und erklärt, sie brauche eine Stellungnahme für das Bundessozialamt zur Erreichung eines höheren Erwerbsminderungsgrades. Anamnestisch lassen sich 7 Rettungseinsätze wegen schwerer Hypoglykämien in 8 Monaten erheben. Aus den vorgelegten BZ-Protokollen gehen multiple Therapieverhaltensfehler hervor, insbesondere die falsche Anwendung des prandialen Insulinalgorithmus. Auf meine dringende Aufforderung, sich einer erneuten Schulung zu unterziehen und die Therapieregeln richtig anzuwenden, verläßt sie wütend und ohne Stellungnahme die Ordination.

■ „Ich halte das nicht aus, ich kann das nicht!“

33-Jähriger Informatiker, T1-Diabetiker, HbA1c 7,0 %, sportlich, häufig leichte, nie schwere Hypos, guter Wissenstand, pedantisch, ängstlich, legt mir seine Zuckerprofile vor. Zufäl-

lig (?) stolpere ich über eine Hypokorrektur mittels Traubenzucker, die inhaltlich richtig, aber eindeutig um eine Stunde zeitversetzt eingetragen war. Auf meine Bitte um Erklärung bricht es aus Herrn K. heraus: „Da bin ich auf dem Heimweg, halte den Traubenzucker in meiner Jackentasche umklammert, denke, es wird sich schon ausgehen bis zuhause. Ich halte die Unordnung in der Tasche einfach nicht aus, ich kann das Packerl nicht aufmachen!“ Bis zu diesem Zeitpunkt war mir die psychiatrische Erkrankung des Patienten entgangen; er hatte sie mir bewußt verschwiegen und war mir gegenüber in seinem Verhalten bis dahin nicht auffällig.

■ „Alle Netze gerissen“

Mein allererster T1-diabetischer Patient von 1991, mittlerweile 72 Jahre, pensionierter Bauingenieur, züchtet Rassehunde, ist mehrfach, aber schon länger nicht mehr strukturiert geschult, hat 2 schwere Hypoglykämien in der Vorgeschichte. Er kommt nach der 3. schweren Hypoglykämie zu mir. Der Hund hatte angeschlagen, als sein Herrl bewußtlos im Sessel hing und eingenäßt hatte. Das Frauerl vergaß das Glukagon im Kühlschrank. In ihrer Angst steckte sie dem Mann Traubenzucker in den Mund, den dieser gottseidank noch schlucken konnte. Um Mitternacht versuchte sie, mich anzurufen statt die Rettung! Und er? Referierte mir bei seinem nächsten Besuch: „Wissen’S, die Tage vorher war ich nüchtern schon immer sehr niedrig; ich hätte die Abendbasis reduzieren sollen, aber ich war mir nicht ganz sicher“. Auf die Frage, was passiert wäre, hätte er das getan: „Ka Hypo; vermutlich nix!“, und auf die Frage, was er vorher noch hätte tun können: „Sie anrufen!“ Bemerkenswert: Der einzige Patient mit einer schweren Hypoglykämie im beschriebenen Kollektiv ist gleichzeitig der mit dem schlechtesten HbA1c!

■ „Besser Traubenzucker als Nougateis!“

Erfreut berichte ich von meiner Paradedepatientin: Kindergärtnerin, 30 Jahre, mit guter Krankheitsakzeptanz und hervorragen-

gender Compliance; nützt die Möglichkeiten der funktionellen Insulintherapie bestmöglich aus. HbA1c 6,6 %, gelegentlich leichte Hypoglykämien nach Sport und – wie hier – im Urlaub. Frau M. verspürte erste Anzeichen eines Hypos und wollte sich zur Korrektur im Eissalon auf der gegenüberliegenden Straßenseite ein Nougateis kaufen.

Da sie eine leichte Gangunsicherheit verspürte und mit der linken Schuhspitze am kontralateralen Knöchel hängenblieb, entschied sie sich für die sofortige Hypokorrektur mit Traubenzucker – und gönnte sich das Eis am Abend! Ihre Begründung: „Der Eissalon war nahe, aber zu weit weg und das Nougateis zu fett, um schnell genug zu wirken!“ Ohne Schulung hätte sie das nicht gewußt.

Auch wenn wir durch Schulung niemals alle Negativ-Ereignisse verhindern können:

- Die Vermeidung von Hypoglykämien,
 - der Umgang mit Hypoglykämien und
 - das Training der Hypoglykämiewahrnehmung
- sind weder Intelligenz-, noch Bildungs- oder Alters-, sehr wohl aber SCHULUNGS-abhängig!

■ Fazit

Selbst erfahrenem Personal begegnen über Jahre immer wieder potentiell gefährliche Sondersituationen/Einzelfälle, die nur durch Erfahrungsaustausch und Schulung minimiert werden können. Dies steht keinesfalls im Widerspruch zur evidenzbasierten Medizin – unsere Patienten brauchen Evidenz, Empirie und Schulung! Auch der alte Hase hat wieder etwas gelernt ...!

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Susanne Kurzemann

FÄ für Innere Medizin

Ambulanz für Funktionelle Insulintherapie, Sanatorium Hera A-1090 Wien, Löblichgasse 14

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 100

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:** September 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.

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.

Aktuelles

Wachstumshormontherapie: *Optimising Patient Management*

Zusammenfassung eines Expertenmeetings am 16.06.2016 von Dr. Claudia Uhlir

Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Robert Birnbacher, Landeskrankenhaus Villach; Dr. Peter Blümel, Gottfried-Preyer'sches Kinderspital, Wien; Priv.-Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, Medizinische Universität Graz; PD Univ.-Prof. Dr. Klaus Hartmann, medikijz, Frankfurt/Main; Dr. Barbara Jauk, Klinikum Klagenfurt; Dr. Klaus Kapelari, Departement für Kinder und Jugendheilkunde Medizinische Universität Innsbruck; Dr. Gerhard Köstl, Landeskrankenhaus Hochsteiermark; Dipl.-Kpf. Tina Leßmeister-Bastian, Universitätsklinikum Homburg/Saar; Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer, Universitätsklinikum St. Pölten

Optimiertes Patientenmanagement kann dazu beitragen, den Erfolg einer Hormontherapie abzusichern. Adhärenz-Monitoring kann dabei ein viel versprechender Ansatz sein. Ein Treffen österreichischer Experten in Wien und ein europäisches Symposium in Lissabon widmeten sich jüngst den Möglichkeiten, Non-Adhärenz bei Kindern zu erkennen, die Ursachen zu identifizieren und entsprechend gegenzusteuern.

Die elektronische Injektionshilfe easypod®, die mit easypod® connect eine webbasierte Verbindung zwischen Patient und Arzt herstellt, gibt einen guten Überblick über die Therapie und eröffnet eine Chance auf eine langfristig hohe Adhärenz.

Die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr einer Wachstumshormontherapie wird wesentlich durch Alter, Wachstumshormondosis sowie Größe und Gewicht des Kindes beeinflusst. Diese Faktoren gemeinsam erklären aber nur 39 % der Variation des Wachstums [1]. Daneben hat eine gute Adhärenz wesentlichen Einfluss auf den Erfolg einer Wachstumshormontherapie [2].

■ Mangelnde Adhärenz – verringerte Wachstumsgeschwindigkeit

Unzureichende Adhärenz unter einer Therapie mit Wachstumshormon (growth hormone – GH) ist in der Praxis weit verbreitet und beeinträchtigt nachweislich den Erfolg einer GH-Therapie [2–4]. Den Ergebnissen einer US-amerikanischen Analyse zufolge ist nur bei knapp über einem Viertel der Kinder (27 %) eine gute Adhärenz zu erwarten, definiert als 6–7 Injektionen pro Woche, während bei einem ebenso großen Teil der Patienten nur 0–3 Injektionen pro Woche verabreicht wurden (Abbildung 1) [3]. Ein Review von Fisher et al. bestätigte das hohe Ausmaß der Non-Adhärenz. In den ausgewerteten Studien ließen 5–82 % der pädiatrischen Patienten zumindest eine Dosis des Wachstumshormons im definierten Zeitraum aus [4]. In der Pubertät sinkt die Adhärenz unter einer Wachstumshormontherapie deutlich [5].

Anhand der retournierten Ampullen ermittelten Cutfield et al., dass bei 66 % der Kinder mindestens eine Dosis pro Woche ausgelassen wurde. Das Ausmaß der Compliance und die Wachstumsgeschwindigkeit waren eng korreliert. Patienten mit der niedrigsten Compliance wiesen die geringste Wachstumsgeschwindigkeit auf und auch bei Patienten mit mittlerer

Compliance war die Wachstumsgeschwindigkeit statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe mit hoher Compliance (Abbildung 2) [2]. Diesen Zusammenhang bestätigt eine Analyse von Kapoor et al. [6].

■ Non-Adhärenz erkennen

Pädiater, die Kinder und Jugendliche mit Wachstumshormonmangel behandeln, kennen ihre Patienten aufgrund ihres langjährigen und intensiven Kontakts auch mit dem familiären Umfeld sehr gut. Dennoch sei die Einschätzung der Adhärenz

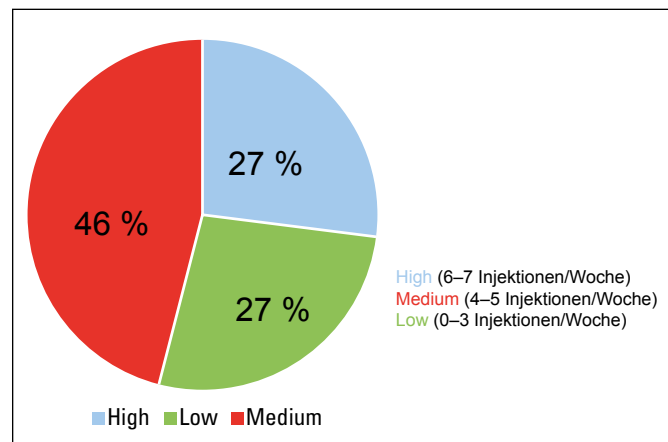


Abbildung 1: Nur 27 % der Patienten unter Wachstumshormontherapie weisen eine hohe Adhärenz auf (nach [3])

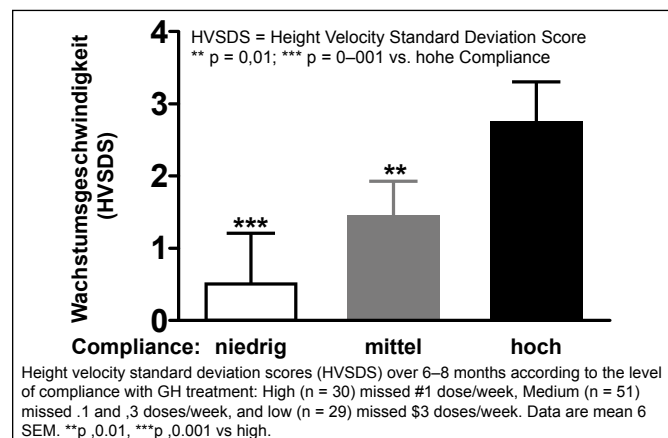


Abbildung 2: Hohe Compliance ist mit der höchsten Wachstumsgeschwindigkeit assoziiert (Nachdruck aus [2], Creative Commons Attribution License)

alleine aufgrund des persönlichen Eindrucks nicht mit Sicherheit möglich, wie Univ.-Prof. Dr. Zwiauer, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinikum St. Pölten, aus der eigenen klinischen Erfahrung berichtete. Er schätzt die elektromechanische Injektionshilfe easypod® zur Applikation von Somatropin (Saizen®). Dieses Device bietet die Möglichkeit, die erfolgten Injektionen zu dokumentieren und so die Adhärenz objektiv zu beurteilen. Die Analyse der ausgewerteten Daten brächte immer wieder Überraschungen, so Zwiauer.

Gleichzeitig kann die Verwendung des easypod® zu einer anhaltend hohen Adhärenz beitragen, wie Interimsanalysen der prospektiven ECOS-Studie (Easypod® Connect Observational Study) und der Observationsstudie EPC (Easypod® Connect – Online) zeigen [7–11].

■ Ursachen für Non-Adhärenz

Um die Adhärenz zu verbessern, ist es entscheidend, die individuellen Ursachen für die mangelnde Therapietreue zu identifizieren. Adhärenz wird wesentlich beeinflusst durch:

- Patientenfaktoren (Krankheitsbewusstsein, subjektiver Leidensdruck, Alter),
- den Arzt (Qualität der Kommunikation, Kenntnis der individuellen Erfordernisse des Patienten und der Eltern),
- die Erkrankung (Auswirkungen auf die Lebensqualität) und
- die Therapie (Dauer, Komplexität, Applikationsfrequenz, Darreichungsform, Schmerzhaftigkeit).

Priv.-Doz. Dr. Fröhlich-Reiterer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, verwies auf Untersuchungen, die ergeben haben, dass für die Adhärenz unter einer GH-Therapie neben kulturellen Einflüssen auch das Bildungsniveau der Eltern und ihr Verständnis vom Nutzen der Therapie und der negativen Auswirkungen von Non-Compliance entscheidend sind [12, 13]. Als ein Hauptgrund für ausgelassene Injektionen wurde das Vergessen der Injektion identifiziert [14].

■ Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz

Wie Dr. Fröhlich-Reiterer betonte auch Dr. Köstl, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Hochsteiermark, die Bedeutung des „shared decisions making“. Dr. Köstl hielt fest: „Die Entscheidung für die Therapie und für eventuell nötige Anpassungen werden gemeinsam getroffen.“ Er berichtete vom europäischen Symposium für Wachstumshormonstörungen (360° in Growth Hormone Disease) am 3. und 4. Juni 2016 in Lissabon. Ein Fokus des Meetings lag auf der Optimierung des Patientenmanagements. Thematisiert wurden der klare Zusammenhang zwischen Non-Adhärenz und vermindertem Wachstumserfolg [6], die Faktoren für schlechte Adhärenz sowie Strategien, um die Adhärenz zu verbessern.

Wesentliche Elemente zur Optimierung der Therapietreue sind:

- der Aufbau einer guten Beziehung zwischen Arzt, Patient und Familie – auch die Einbindung des Hausarztes kann von Vorteil sein,
- das Erkennen von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Non-Adhärenz und von kritischen Situationen, die eine

Non-Adhärenz begünstigen (Teenager, Therapiemüdigkeit, schwierige familiäre Situation),

- das Schließen von Wissenslücken in Bezug auf die Erkrankung und von mangelndem Verständnis seitens der Patienten und der Angehörigen,
- bei Bedarf Aufklärung und (Nach-) Schulung von Patienten und Angehörigen,
- die Abklärung der Erwartungen von Patienten und Eltern an die GH-Therapie und, darauf aufbauend, die Vermittlung realistischer Behandlungsziele. Vorbehalte gegenüber der Therapie sollten erkannt und ausgeräumt und die Konsequenzen ausgelassener Injektionen erklärt werden,
- eine konsensuelle Therapieplanung nach Aufklärung über die verschiedenen Möglichkeiten und bei Bedarf eine Anpassung der Therapie oder auch ein Wechsel der Injektionshilfe und
- ein einfaches Monitoring der verabreichten Wachstumshormondosen, wie sie beispielsweise der easypod® ermöglicht.

Gerade bei Jugendlichen bewähre sich der Aufbau eines emotionalen Kontakts, berichtete PD Dr. Hartmann, medikjz, Frankfurt. Dieser erleichtere es, den Teenagern zu vermitteln, was ihnen die Wachstumshormontherapie bringt und wie sich Non-Compliance auswirkt. Er gibt seinen jungen Patienten die Möglichkeit, sich gegen die Therapie zu entscheiden, verweist aber auf den Nachteil der geringeren Endgröße. Nach einem solchen Gespräch setzen 85 % der jungen Patienten mit Adhärenzproblemen die Therapie fort, so Hartmann.

■ Adhärenz-Monitoring

Die Wahl der individuell passenden Injektionshilfe ist ein weiterer Faktor, der die Therapietreue beeinflusst. Zwiauer und Hartmann berichteten von ihren sehr guten Erfahrungen mit der elektromechanischen Injektionshilfe easypod® zur Verabreichung von Saizen® (Somatropin).

Für Zwiauer ist der easypod® in Verbindung mit der Internetplattform easypod® connect, die Arzt und Patient vernetzt, ein sehr wertvolles Hilfsmittel, um Non-Compliance zu erkennen und nach den Ursachen dafür zu suchen. Damit müsse bei Patienten, die entgegen ihren Angaben nicht regelmäßig spritzen, nicht mehr nach potenziellen medizinischen Ursachen für ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen gesucht werden. easypod® connect ermögliche eine unschwellige Kontrolle der Patienten, so Zwiauer, und diene als positives Erinnerungsinstrument für Patienten, dies bei sehr geringem Zeitaufwand. Der easypod® sei ein Hilfsmittel für alle Beteiligten, um die Therapie zu führen. Darüber werden Patienten und Eltern im Aufklärungsgespräch informiert. Die Zusicherung, dass die Verwendung des easypod® auf Wunsch jederzeit beendet werden könne, gebe Patienten und Eltern große Freiheit und Sicherheit, erklärte Zwiauer. Zudem schätze er den webbasierten Zugang zu easypod® connect, der keine anfällige Computersoftware erfordert.

Nach individueller Registrierung des Patienten werden Name, Alter und Geschlecht sowie der Therapiebeginn, das Datum des letzten Uploads der Daten durch den Patienten und die Dosierung erfasst. Auf Wunsch können per Mail oder SMS Erinnerungen an das Upload gesendet werden. Unterschiedli-

che grafische Darstellungen ermöglichen eine sofortige Übersicht über die Compliance. Dokumentiert werden versäumte Injektionen, Teilinjektionen und vollständige Injektionen. Teilinjektionen seien bei seinen Patienten bei Verwendung des easypod® noch nie aufgetreten, so Zwiauer, da dieses Device durch einen Signalton auf eine unvollständige Applikation aufmerksam macht. Als zusätzliche Features können in easypod® connect Wachstumskurven sowie auch die Wachstumsgeschwindigkeit dargestellt werden.

Wie Zwiauer berichtete, liegen die Adhärenzraten bei seinen Patienten zwischen 72 % und 100 % – letzteres bei einem achtjährigen Patienten über ein Dreivierteljahr.

Hartmann verwies darauf, dass der easypod® den vielfach sehr technikaffinen Teenagern die Möglichkeit biete, Eigenverantwortung für die Wachstumshormontherapie zu übernehmen. Das elektronische Device werde von den meisten Jugendlichen sehr gerne verwendet. Keiner seiner Patienten sei bisher vom easypod® zu einem anderen Device gewechselt.

■ ECOS-Studie: langfristig hohe Adhärenz bei Verwendung des easypod®

Das einfache Monitoring mit dem easypod® bringt eine langfristig hohe Adhärenz, wie die ECOS-Studie zeigt, eine prospektive, internationale, multizentrische Phase-IV-Studie. An dieser ersten Beobachtungsstudie zur Compliance von Kindern unter GH-Therapie nahmen 1.972 Patienten (57,7 % männlich) an 160 Studienzentren in 23 Ländern teil, darunter 50 Patienten an den Medizinischen Universitäten Graz, Innsbruck und Wien. Die Indikationen für die GH-Therapie waren Wachstumshormonmangel (65,7 %), Small for Gestational Age (SGA; 15,0 %) und Turner-Syndrom (TS; 7,7 %). Bisher wurden mehrere Interimsanalysen der Gesamtstudie und einzelne Länderanalysen publiziert [7–10].

Compliance-Rate

Nach 12 Therapiemonaten wiesen 81,5 % der Patienten der Gesamtkohorte eine Compliance-Rate von > 80 % auf (Abbildung 3) [9]. Interimsanalysen aus verschiedenen Ländern, wie die Analyse aus Spanien, zeigen, dass die Adhärenzrate bei Verwendung des easypod® über bis zu fünf Jahre hoch bleibt [8].

Einflussfaktoren

Das Alter zu Therapiebeginn und das unterschiedliche Vorgehen in verschiedenen Nationen scheinen nur einen geringen Einfluss auf die Compliance zu haben, wie der Vergleich der Anwendung des easypod® in Kanada, Frankreich und Skandinavien zeigt [9]. Je jünger die Patienten waren, desto besser war ihr Ansprechen im ersten Therapiejahr.

Adhärenz und Wachstumsgeschwindigkeit

Adhärenz und Wachstumsgeschwindigkeit (height standard deviation score – SDS) waren statistisch nicht signifikant korreliert [9]. Allerdings war die Gruppe der Kinder mit schlechter Compliance klein. Möglicherweise habe auch der Einschluss von älteren, nicht GH-naiven Patienten die Korrelationen zwischen Compliance und Wachstum reduziert, so die Vermutung von Dr. Kapelari, Endokrinologie-Zentrum Inns-

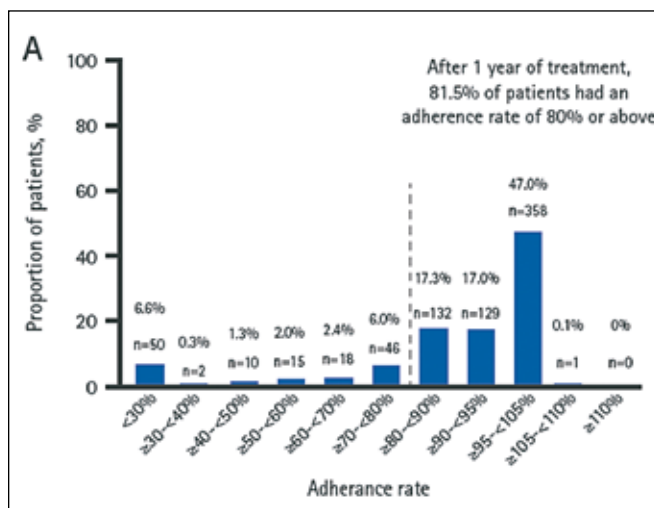


Abbildung 3: Nach 12 Therapiemonaten mit dem easypod® wiesen 81,5 % der Patienten eine Adhärenzrate von > 80 % auf (nach [9])

bruck, Medizinische Universität Innsbruck. Bei Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine GH-Therapie erhalten hatten bzw. die schon zuvor den easypod® verwendet hatten, sowie bei zu Therapiebeginn älteren Patienten erhöhte sich die Wachstumsgeschwindigkeit wenig [9].

Zurzeit befasst sich eine internationale Expertengruppe mit Fragen und Zielen für die Follow-up-Studie ECOS-2. Sie soll 2017 starten und weiterführende Daten zu Adhärenz und therapeutischem Outcome bei Patienten generieren, die das easypod®-connect-System verwenden und eventuell auch an einem „Patient Support Program“ (PSP) teilnehmen.

■ Multizentrische Studie: das easypod®-connect-System im Praxistest

Vor dem Start auch in Österreich steht die multizentrische Observationsstudie EPC-Online. Diese nicht-interventionelle Studie, die in Deutschland seit mehreren Jahren an mehr als 100 Zentren Patienten rekrutiert, verfolgt das Ziel, Nutzen und Praktikabilität von easypod® connect im Alltag zu prüfen. Interimistische Daten [11] von 251 Kindern im Alter von durchschnittlich 9,2 Jahren bei Therapiebeginn zeigten bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 2,8 Jahren eine mittlere Adhärenzrate von 89,7 %. Die Adhärenzrate sank während der Pubertät und im Therapieverlauf geringfügig (Tabelle 1). Insgesamt lagen 72,5 % der Patienten im Adhärenzbereich von 85,7–100 % und 26,3 % der Patienten im Adhärenzbereich von 57,1–85,7 % [11].

Die Auswertung von 36 Patienten weist darauf hin, dass das Wachstum im ersten Jahr mit der verabreichten r-hGH-Dosis korrelierte, die sich aufgrund der unterschiedlichen Dosierung an den einzelnen Zentren nicht notwendigerweise in der Anzahl der verabreichten Dosen widerspiegelte. Die kritische Untergrenze liegt nach Hartmanns Einschätzung bei 25–28 µg r-hGH. Dies sollte in weiteren Studien im Detail untersucht werden.

Tina Leßmeister-Bastian, am Universitätsklinikum Homburg/Saar als „Study Nurse“ mit der operativen Durchführung der Studie betraut, berichtete über ihre Erfahrungen zur einfachen

Tabelle 1: Adhärenz bei Verwendung von easypod® connect im Alltag (Daten nach [11])

	Mittlere Adhärenzrate
Gesamtkollektiv (n = 251, Durchschnittsalter bei Therapiebeginn 9,2 Jahre, durchschnittliche Therapie-dauer 2,8 Jahre)	89,7 %
Mädchen	91,0 %
Buben	88,9 %
vor der Pubertät (n = 105)	93,3 %
während der Pubertät (n = 86)	85,4 %
1. Jahr (n = 114)	92,1 %
2. Jahr (n = 99)	90,2 %
3. Jahr (n = 79)	89,2 %
4. Jahr (n = 57)	87,5 %
5. Jahr (n = 33)	86,9 %

Handhabung des Systems, dessen Praktikabilität und guten Integrierbarkeit in die klinische Routine. Abschließend verwies Hartmann darauf, dass elektronische Injektionssysteme gegenüber nicht elektronischen Injektionssystemen durch die verbesserte Kontrolle der Adhärenz und das komplette Leeren der Ampullen auch einen kostensparenden Effekt haben dürften.

Literatur:

1. Ranke MB et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007; 68: 53–62.
2. Cutfield WS et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One* 2011; 6: e16223.
3. Autoren bitte ergänzen. Adherence to treatment in chronic diseases: focusing on diabetes, growth disorders and multiple sclerosis. *SSIF* 2013.
4. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79: 189–96.
5. Hartmann K et al. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 1–5.
6. Kapoor RR et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008; 93: 147–8.
7. Davies P et al. The Easypod™ Connect Observational Study (ECOS): Results from the 2014 Interim Analysis. *ENDO 2015; Poster THR-160, Abstract 21735.*
8. Rodriguez-Arnan MD et al. Ecos Study Analysis: Injection Settings and Adherence Data from Spain. *ENDO 2016; Poster SAT 042.*
9. Davies PSW et al. The easypod™ connect observational study (ECOS): comparison of results for interim analysis. *ESPE 2015; Poster P3-963.*
10. Stoyanov G et al. Objectively measured treatment adherence in the easypod™ connect observational study (ECOS) Canadian interim analysis: population data and case reports. *CPEG 2016; Poster.*
11. Hartmann K. Data on File.
12. Barahona MM et al. Socioeconomic factors influence r-hGH treatment adherence and its response in children. *ESPE 2014; Poster.*
13. Drosatou C et al. Assessment of compliance with growth hormone (GH) therapy. *ESPE 2014; Poster.*
14. Bozzola et al. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocrine Dis* 2011; 11: 4.

Weitere Information:

Michaela Waldherr

Merck Ges.m.b.H.

A-1147 Wien, Zimbagasse 5

E-mail: michaela.waldherr@merckgroup.com

Expertenkommentare

Priv.-Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

„US-amerikanische Daten zeigen, dass die Adhärenz nur bei knapp über einem Viertel der Kinder gut ist. Das Bildungsniveau der Eltern und ihr Verständnis von der Krankheit und auch vom Nutzen der Therapie beeinflussen die Therapietreue wesentlich.“

PD Dr. Klaus Hartmann, medikijz, Frankfurt

„In der Pubertät sinkt die Adhärenz. Es bewährt sich, zu Jugendlichen einen emotionalen Kontakt aufzubauen, um den Nutzen der Therapie und die Folgen der Non-Adhärenz zu besprechen. Ich gebe den jungen Menschen auch die Möglichkeit, sich gegen die Therapie zu entscheiden, mit dem Hinweis darauf, dass sie dann eine geringere Endgröße erreichen werden. 85 % der jungen Patienten setzen die Therapie nach einem solchen Gespräch fort. Viele Teenager sind sehr technikaffin und verwenden den easypod® gerne. Bisher ist kein Jugendlicher, der einmal den easypod® verwendet hat, auf ein anderes Device umgestiegen.“

Dr. Klaus Kapelari, Endokrinologie Zentrum Innsbruck, Medizinische Universität Innsbruck

„Ich war überzeugt, zu wissen, welcher meiner Patienten unter einer Wachstumshormontherapie adhärenz ist und bei welchem gewisse Defizite bestehen. Die mit einem elektronischen Device erho-

benen Daten brachten dann doch immer wieder Überraschungen und hatten zur Konsequenz, dass die Situation mit dem Patienten noch einmal besprochen wurde.“

Dr. Gerhard Köstl, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Hochsteiermark

„Ergebnisse aus Studien, in denen die Adhärenz anhand von Fragebögen ermittelt wurde, überschätzen die Adhärenz in den meisten Fällen. Erhebungen, in denen die Adhärenz objektiv erhoben wird, zeigen ein hohes Ausmaß an Non-Adhärenz und meist einen klaren Zusammenhang zwischen Therapietreue und Wachstumsge-schwindigkeit.“

Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinikum St. Pölten

„Ich verwende den easypod® schon lange und schätze dieses Tool nun auch in Verbindung mit easypod® connect sehr. Ich sehe auf einen Blick, wie lange mein Patient unter Therapie ist, wann er zuletzt seine Daten aufgespielt hat und wie hoch seine Adhärenzrate ist. Und diese ist bei meinen Patienten sehr hoch. Ich dachte nicht, dass es eine 100 %ige Compliance gibt. Aber bei einem meiner Patienten, einem achtjährigen Buben, ist dies seit einem Dreiviertel-jahr der Fall.“



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

Klinische Studien / Klinische Praxis

LEADER-Trial mit Liraglutid: Kontext, Ergebnisse, Schlussfolgerungen für die Praxis

S. Peric

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein im Vergleich zu Nichtdiabetikern erheblich höheres Risiko, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen zu erleiden bzw. daran zu sterben [1]. In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass durch konsequentes Management der atherogenen Risikofaktoren (allen voran arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie) das Risiko zwar reduziert, nicht jedoch an das von Nichtdiabetikern angeglichen werden kann. Bei der Blutzuckereinstellung ging man initial davon aus, dass eine Angleichung der Blutzuckerprofile an diejenigen von Nichtdiabetikern das geringste Risiko bergen würde. In der 2009 publizierten ACCORD-Studie wurde diese These an über 10.200 Typ-2-Diabetikern untersucht. Überraschenderweise zeigte sich bei der strenger eingestellten Patientengruppe eine um 22 % erhöhte Mortalität, ohne dass es zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen kam [2].

Erhöhen orale Antidiabetika das kardiovaskuläre Risiko?

Bereits zuvor war große Verunsicherung entstanden, als in einer Metaanalyse zum Antidiabetikum Rosiglitazon sowohl eine höhere Rate an Myokardinfarkten als auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Kontrollsubstanzen gefunden wurde [3]. Zwar konnten diese Bedenken in der 2009 veröffentlichten RECORD-Studie ausgeräumt werden, jedoch blieb am Ende eine signifikant höhere Rate an Hospitalisierungen aufgrund von kardialen Dekompensationen übrig [3]. 2010 wurde der Wirkstoff in Europa vom Markt genommen.

In der Zwischenzeit wurde die amerikanische Zulassungsbehörde FDA aktiv: In Zukunft sollten alle neuen Antidiabetika im Rahmen der Zulassungsstudien auf ihre kardiovaskuläre Sicherheit überprüft werden. Sollten diese Daten nicht ausreichen, um zu einem Ur-

teil über Neutralität oder gar positive Effekte zu kommen, wäre eine dezidierte kardiovaskuläre Outcome-Studie durchzuführen. Diese könnte unter bestimmten Umständen auch nach der Marktzulassung erfolgen. Was in diesen Studien nicht untersucht werden soll, ist der reine antidiabetische Effekt. Aus diesem Grund sind Therapieumstellungen nach „Standard of Care“ vorgeschrieben und die HbA1c-Unterschiede als Folge davon eher gering.

Erste Outcome-Studien

Als primärer Endpunkt wird im Design dieser Studien in der Regel die Zusammensetzung aus den Events „kardiovaskulärer Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ sowie „nicht-tödlicher Insult“ gewählt. Damit sind die wichtigsten vaskulären Risiken von Diabetikern zusammengefasst; weitere Endpunkte werden im Rahmen sekundärer Endpunkte analysiert. Zudem sind die Studien meist auf den Nachweis von „Nicht-Inferiorität“ gegenüber Placebo angelegt, d. h. es soll in erster Linie nachgewiesen werden, dass die Prüfsubstanz das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht.

Die erste Studie, die sich dieser Fragestellung annahm, erschien bereits 2005 – also noch bevor solche Studien verpflichtend wurden – und untersuchte das kardiovaskuläre Risiko unter einer Therapie mit Pioglitazon (einem weiteren Vertreter der Thiazolidindione, zu welchen auch das oben genannte Rosiglitazon zählt). Die oben genannte Kombination der drei Endpunkte konnte signifikant um 16 % reduziert werden [4]. Trotz dieser guten Datenlage geriet auch Pioglitazon durch eine erhöhte Frakturrate bei Frauen, Gewichtszunahme und Assoziationen mit gehäuften Blasenkrebsfällen in den Hintergrund. Ausgehend von diesen Nebenwirkungen, den Sicherheitsbedenken bei Rosiglitazon und dem Aufkommen neuer Klassen von Antidiabetika fanden die Thiazolidindione keine große Verbreitung mehr.

Neue Therapieprinzipien

Ab 2005 wuchs die Zahl an Diabetespräparaten rasant: Gleich fünf Hersteller brachten einen Wirkstoff aus der Gruppe der Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4) Hemmer auf den Markt. Bei den DPP-4-Hemmern handelt es sich um Wirkstoffe, die den Abbau des körpereigenen Hormons GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) bremsen und so seine insulinotrope Wirkung zur Blutzuckersenkung nutzen. In den Zulassungsstudien zeigten alle Wirkstoffe eine signifikante Blutzuckersenkung bei sehr gutem Sicherheitsprofil. Seit 2013 wurden mehrere Endpunktstudien mit den Wirkstoffen Saxagliptin (SAVOR TIMI-53) [5], Alogliptin (EXAMINE) [6] und Sitagliptin (TECOS) [7] veröffentlicht. Der primäre Endpunkt der Non-Inferiorität wurde in allen Studien erfüllt. Eine Superiorität gegenüber Placebo war jedoch nicht gegeben, weswegen die Ergebnisse teils als Enttäuschung aufgefasst wurden. Zudem fand sich bei SAVOR TIMI-53 eine signifikante Häufung an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (HR = 1,27) und bei EXAMINE ein Trend in diese Richtung.

SGLT-2-Hemmer als Hoffnungsträger

Viel Aufsehen gab es 2015 bei der Präsentation der Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME-Studie [8], bei welcher der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin untersucht wurde. Erstmals seit zehn Jahren konnte gezeigt werden, dass ein Antidiabetikum die kardiovaskuläre Mortalität bei Hochrisikopatienten senkt. Der primäre Endpunkt wurde um 14 % reduziert, dies vor allem dank einer deutlich geringeren Zahl an kardiovaskulären Todesfällen. Auch die Hospitalisierungen durch Herzinsuffizienz gingen signifikant zurück.

Endpunktstudien mit GLP-1-Analoga

Das Ergebnis, das Empagliflozin erbrachte, überraschte insofern, als dass

man eher den GLP-1-Analoga mit ihren vielseitigen kardiovaskulär günstigen Effekten eine Reduktion von Gefäßerkrankungen zugetraut hatte. Die erste Studie in dieser Richtung (ELIXA), bei welcher das kurz wirksame Analogon Lixisenatid untersucht wurde, erbrachte jedoch ebenso wie die DPP4-Hemmer ein neutrales Ergebnis [9]. Anders sah die Situation bei der diesjährig präsentierten LEADER-Studie aus.

LEADER: Kardiovaskuläres Risiko senken mit Liraglutid

In LEADER wurde untersucht, ob die Gabe von Liraglutid (Victoza®), einem lang wirksamen GLP-1-Analogon, über einen längeren Zeitraum als die in Zulassungsstudien üblichen 26 bis 52 Wochen bei nicht optimal eingestellten Typ-2-Diabetikern das kardiovaskuläre Risiko senkt. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren ein HbA1c von $\geq 7,0\%$ sowie entweder die Kombination aus einem vorangegangenen makrovaskulären Event (Tabelle 1) und einem Alter von ≥ 50 Jahren oder aber ein „weicher“ Risikofaktor (Mikroalbuminurie, LVH, systolische oder diastolische Dysfunktion) und ein Alter von ≥ 60 Jahren. Über 80 % der eingeschlossenen Patienten entstammten der ersten (Hochrisiko-) Kategorie. Erlaubt war jegliche Art und Kombination von Vortherapie mit Ausnahme von DPP-4-Hemmern, GLP-1-Analoga und Kurzzeitinsulinen. Relevante Ausschlusskriterien waren rezente Myokardinfarkte oder Insulte (≤ 14 Tage), chronische Herzinsuffizienz NYHA IV sowie Malignome in den letzten fünf Jahren. Weitere Angaben zu den Eigenschaften der Studienpopulation sind in Tabelle 1 zu finden.

Insgesamt wurden 9.340 Patienten auf Liraglutid oder Placebo randomisiert und über einen Zeitraum von 42 bis 60 Monaten beobachtet. Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes um 13 % festgestellt [10]. Diese wurde in erster Linie von einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (HR = 0,78) getragen (Abbildung 1). Die übrigen Komponenten des Endpunktes, d. h. nicht-fatale Myokardinfarkte und Insulte, zeigten einen Trend zur Risikosenkung, der jedoch statistisch nicht signifikant war (Tabelle 2).

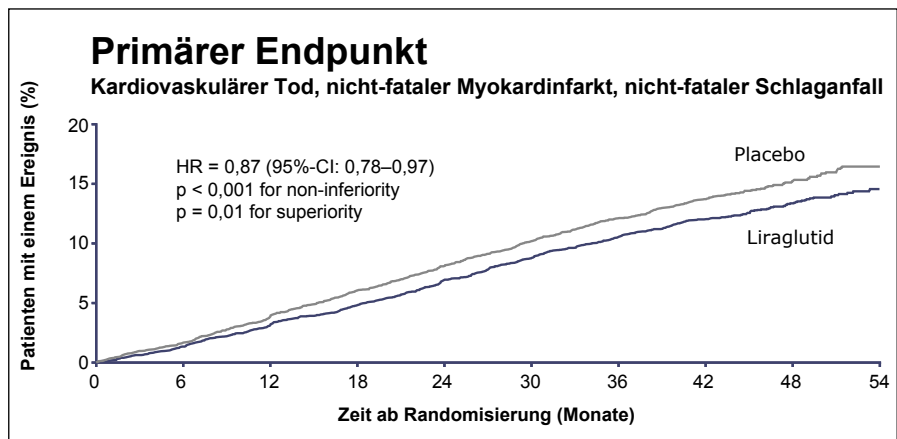


Abbildung 1: Reduktion des primären Endpunkts durch Liraglutid in der LEADER-Studie (mod. nach [10])

Tabelle 1: Demografische und klinische Charakteristika der LEADER-Studienpopulation (mod. nach [10])

	Liraglutid (n = 4.668)	Placebo (n = 4.672)
Männliches Geschlecht	3.011 (64,5)	2.992 (64,0)
Alter, Jahre	64,2 $\pm$ 7,2	64,4 $\pm$ 7,2
Diabetesdauer, Jahre	12,8 $\pm$ 8,0	12,9 $\pm$ 8,1
Geographische Region		
– Europa	1.639 (35,1)	1.657 (35,5)
– Nordamerika	1.401 (30,0)	1.446 (31,0)
– Asien	360 (7,7)	351 (7,5)
– Andere	1.268 (27,2)	1.218 (26,1)
HbA1c, %	8,7 $\pm$ 1,6	8,7 $\pm$ 1,5
Body mass index, kg/m ²	32,5 $\pm$ 6,3	32,5 $\pm$ 6,3
Körpergewicht, kg	91,9 $\pm$ 21,2	91,6 $\pm$ 20,8
Blutdruck systolisch, mmHg	135,9 $\pm$ 17,8	135,9 $\pm$ 17,7
Blutdruck diastolisch, mmHg	77,2 $\pm$ 10,3	77,0 $\pm$ 10,1
Herzinsuffizienz (NYHA I, II oder III)	835 (17,9)	832 (17,8)
Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Alter ≥ 50 Jahre)	3831 (82,1)	3.767 (80,6)
– Vorangegangener Myokardinfarkt	1.464 (31,4)	1.400 (30,0)
– Vorangegangene(r) Schlaganfall / transiente ischämische Attacke	730 (15,6)	777 (16,6)
– Vorangegangene Revaskularisierung	1.835 (39,3)	1.803 (38,6)
– Stenose > 50 % der Koronararterien, Karotiden oder Arterien der unteren Extremitäten	1.188 (25,4)	1.191 (25,5)
– Symptomatische koronare Herzkrankheit	412 (8,8)	406 (8,7)
– Herzinsuffizienz (NYHA II oder III)	653 (14,0)	652 (14,0)
– Chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)	1.185 (25,4)	1.122 (24,0)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	837 (17,9)	905 (19,4)
– Mikroalbuminurie oder Proteinurie	501 (10,7)	558 (11,9)
– Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie	248 (5,3)	251 (5,4)
– linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion	203 (4,3)	191 (4,1)
– Knöchel-Arm-Index < 0,9	110 (2,4)	116 (2,5)
Nierenfunktion		
– Normal (eGFR ≥ 90)	1.620 (34,7)	1.655 (35,4)
– Leichte Einschränkung (eGFR 60–89)	1.932 (41,4)	1.975 (42,3)
– Mittlere Einschränkung (eGFR 30–59)	999 (21,4)	935 (20,0)
– Schwere Einschränkung (eGFR < 30)	117 (2,5)	107 (2,3)

Full analysis set, Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung oder Patientenzahl (%); NYHA = New York Heart Association; eGFR = estimated glomerular filtration rate

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Outcomes der LEADER-Studie (mod. nach [10])

Outcome	Liraglutid (n = 4.668)	Placebo (n = 4.672)	HR (95 %-CI)	p-Wert
Primärer Kompositendpunkt	608 (13,0)	694 (14,9)	0,87 (0,78–0,97)	0,01
– Kardiovaskulärer Tod	219 (4,7)	278 (6,0)	0,78 (0,66–0,93)	0,007
– Nicht-fataler Myokardinfarkt	281 (6,0)	317 (6,8)	0,88 (0,75–7,03)	0,11
– Nicht-fataler Schlaganfall	159 (3,4)	177 (3,8)	0,89 (0,72–1,11)	0,30
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	218 (4,7)	248 (5,3)	0,87 (0,73–1,05)	0,14
Gesamt mortalität	381 (8,2)	447 (9,6)	0,85 (0,74–0,97)	0,02
Retinopathie	106 (2,3)	92 (2,0)	1,15 (0,87–1,52)	0,33
Nephropathie	268 (5,7)	337 (7,2)	0,78 (0,67–0,92)	0,003

Zusätzliche Benefits durch Liraglutid

Ebenso bemerkenswert war eine Reduktion von neu aufgetretenen diabetischen Nephropathien im Sinne von persistierenden Makroalbuminurien (HR = 0,78). „Härtere“ renale Endpunkte traten im Verlauf der Studie zu selten auf, als dass man einen Trend demarkieren könnte. Andere Effekte waren bereits aus früheren Studien bekannt: Die Patienten in der Liraglutid-Gruppe hatten am Ende der Studie ein um ca. 2,3 kg geringeres Körpergewicht als die Placebo-Patienten, zudem zeigten sich signifikante Besserungen des systolischen Blutdrucks (–1,2 mmHg) und des LDL-Cholesterins.

Sicherheitsdaten

LEADER diente auch der Klärung manch offener Fragen, was die Anwendungssicherheit von GLP-1-Analoga betrifft. Unangenehme Überraschungen wie in einigen DPP-4-Hemmer-Studien blieben aus: Die Herzinsuffizienzrate war sogar tendenziell geringer unter Liraglutid. Ein Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich drei Schläge pro Minute war – wie in allen GLP-1-Studien – auch in LEADER zu beobachten, führte aber zu keiner Häufung kardialer Nebenwirkungen.

Die häufigsten „Adverse Events“ waren gastrointestinaler Natur, allen voran Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Dennoch war es möglich, fast alle Patienten auf die Zieldosis von 1,8 mg/Tag zu titrieren. Zusätzlich konnte die pankreatische Sicherheit demonstriert werden: Serum-Lipase und -Amylase stiegen unter der Therapie zwar (reversibel) an, dies führte aber zu keiner erhöhten Rate an akuten oder chronischen Pankreatitiden. Ebenso fand sich kein signifikan-

ter Überhang an Pankreaskarzinomen. Eine bereits aus den Adipositas-Studien mit Liraglutid bekannte Nebenwirkung waren Gallensteine. Auch unter der in LEADER verwendeten geringeren Dosis traten diese gehäuft auf. Befürchtete C-Zell-Hyperplasien der Schilddrüse blieben hingegen aus: Im laufend gemessenen Serum-Calcitonin war in den beiden Gruppen über die Studiendauer kein Unterschied festzustellen.

Unter Liraglutid mussten signifikant weniger Patienten insulinisiert werden. Damit einhergehend war die Rate an schweren Hypoglykämien deutlich geringer. Insgesamt war die Rate an Nebenwirkungen unter Liraglutid vergleichbar mit der Placebogruppe.

LEADER und EMPA-REG-OUTCOME im Vergleich

Wie lassen sich LEADER und EMPA-REG-OUTCOME nun in Bezug zueinander setzen? Dies ist nicht ohne weiteres möglich, da zum einen in den Studien unterschiedliche Patientenpopulationen vertreten waren (z. B. waren in EMPA-REG-OUTCOME ausschließlich Hochrisikopatienten vertreten), zum anderen die zugrunde liegenden Mechanismen noch weitgehend unbekannt sind. Zunächst fällt aber auf, dass die Geschwindigkeit, mit der die Eventkurven auseinander gehen, unterschiedlich ist: Empagliflozin scheint seine protektiven Effekte ein wenig schneller zu entfalten als Liraglutid. Die genauen Gründe dafür sind nicht ausreichend aufgedeckt, dürften jedoch mit der schnell einsetzenden milden diuretischen Wirkung und dem damit assoziierten Anstieg des Hämatokrits zusammenhängen. Diesem wird eine Verbesserung des myokardialen Sauerstoffangebots, jedoch auch eine tendenziell höhere Insultra-

te zugeschrieben. Auf welche Art und Weise Liraglutid seine kardioprotektiven Effekte entfaltet, ist ebenfalls nicht ausreichend geklärt. Es dürfte sich aber um eine Mischung aus den multiplen, in der Literatur beschriebenen, direkten und indirekten Schutzmechanismen von GLP-1 bzw. Liraglutid handeln [11].

Conclusio

Die LEADER-Studie demonstrierte eindrucksvoll, dass sich die bereits bekannten kurzfristigen Vorteile von Liraglutid (potente HbA_{1c}-Senkung, Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, LDL-Senkung) in der langfristigen Anwendung in einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität niederschlagen. In der Langzeitanwendung zeigten sich indes keine unerwarteten Nebenwirkungen, insbesondere konnte die pankreatische Sicherheit demonstriert werden.

Literatur:

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Pub Health* 1991; 81: 1158–62.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–35.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
9. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
11. Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 1–13.

Korrespondenzadresse:

Dr. Slobodan Peric

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselmedizin und Nephrologie
Krankenhaus Hietzing bzw. Karl Landsteiner-Institut für Stoffwechselforschung und Nephrologie
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-mail: slobodan.peric@wienkav.at

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen) HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen) HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen) 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertipen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HUMINSULIN® „Lilly“ Basal:** 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertipen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III:** 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal – entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertipen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal – entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. **4.3 Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal:** m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid **HUMINSULIN® „Lilly“ Basal:** m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid **HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III:** m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01 Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01 Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01 **Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.** **Stand der Information:** April 2016

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektions suspension in [Patrone/ KwikPen]. 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04 Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol ((1,76 mg/ml)), ((2,20 mg/ml)), Phenol ((0,80 mg/ml)), ((1,00 mg/ml)), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande Rezept-, apothekenpflichtig **Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen** **Stand:** Januar 2016

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

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

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

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.

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

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

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

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

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 Epiphysenfugen bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines 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

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 Pschyrembel.

– **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

Es ist einfacher, als ich dachte

NovoMix® 30, NovoMix® 50, NovoMix® 70:

Die komplette Palette moderner Mischinsuline im FlexPen® in der Grünen Box

**Für die einfache und individuelle
Mischinsulintherapie bei Typ 2 Diabetes**



Fachkurzinformation siehe Seite 125

**changing
diabetes®**

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



NovoMix® 30
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 50
(Biphasisches Insulin aspart)

NovoMix® 70
(Biphasisches Insulin aspart)