

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

1/2017

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Offizielles Organ
folgender Gesellschaften



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

Neuroendokrine Tumore (NET) des Gastrointestinaltraktes: Nuklearmedizinische Optionen in Diagnose und Therapie

M. Gabriel

State of the Art Saliva-Hormonanalyse

B. Obermayer-Pietsch, J. Münzker

Rubriken

Der Schilddrüsenfall: Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 – der Langzeitverlauf einer Fallserie aus dem Jahr 2010

G. Zetting et al.

Mitteilungen der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich (APEDÖ): Zöliakiespezifische HLA-Genotypisierung bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ I: Ist dies eine geeignete Screening-Methode?

E. Binder, S. Hofer

Aktuelles: BOT und BOT plus bei Diabetes mellitus Typ-2 – Praxis-Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie

T. Karuza, R. Mihaljevic

Pharma-News

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica



Diabetes und
Lebensfreude
haben viele
Gesichter.



Humalog® – das analoge Mahlzeiteninsulin für jedes Alter!¹

- Einsetzbar ab dem 1. Lebenstag¹
- Flexible Anwendung zu den Mahlzeiten¹
- Bessere Wirksamkeit*² und 48 Stunden Stabilität¹
bei intravenöser Gabe



Humalog®

insulin lispro (rDNA origin) injection

Inhalt

Editorial	3
V. Stepan	
Neuroendokrine Tumore (NET) des Gastrointestinaltraktes: Nuklearmedizinische Optionen in Diagnose und Therapie	4
M. Gabriel	
State of the Art Saliva-Hormonanalyse	9
B. Obermayer-Pietsch, J. Münzker	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 – der Langzeitverlauf einer Fallserie aus dem Jahr 2010	12
G. Zettinig et al.	
Mitteilungen der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich (APEDÖ)	
Zöliakiespezifische HLA-Genotypisierung bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1: Ist dies eine geeignete Screening-Methode?	15
E. Binder, S. Hofer	
Aktuelles	
BOT und BOT plus bei Diabetes mellitus Typ-2 – Praxis-Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie	17
T. Karuza, R. Mihaljevic	
Pharma-News	20

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,
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.

Bei Typ-2-Diabetes: **Victoza® (Liraglutid)**

Mit 1. März 2017 im Gelben Bereich
(RE1) des EKO*

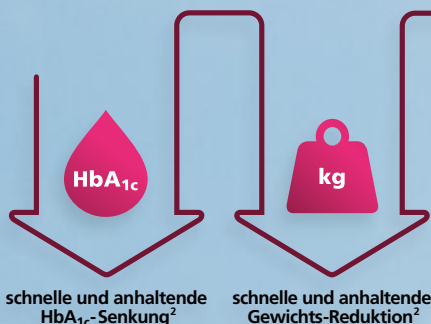


Meist verschriebener GLP-1-RA¹

UNÜBERTROFFENE EFFEKTIVITÄT

IN HEAD-TO-HEAD-STUDIEN^{3-7**}

Rx



** Versus Exenatid, Exenatid 1x wöchentlich, Albiglutid, Lixisenatid und Dulaglutid. Gewichtsreduktion ist ein zusätzlicher Vorteil und war in den Studien ein sekundärer Endpunkt.



Literatur: 1 Interne Berechnung basierend auf IMS Midas Quantum Daten, März 2016. 2 Pratley RF et al., Int J Clin Pract 2011; 65(4): 397–407. 3 Pratley RF et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(4): 289–297. 4 Buse JB et al., Lancet 2013; 381: 117–124. 5 Buse JB et al., Lancet 2009; 374: 39–47. 6 Dungan KM et al., Lancet 2014; 384: 1349–57. 7 Nauck et al., Diabetes Care 2016; 39(9): 1501–9.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet als: Monotherapie: Bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen ungeeignet ist und eine Diät sowie körperliche Aktivität allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Kombinationstherapie: In Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information: 09/2016. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. AT/LR/0117/0004

Fachkurzinformation siehe Seite 20

* www.erstattungskodex.at

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich freue mich, Ihnen die erste Ausgabe 2017 unseres Journals für Endokrinologie und Stoffwechsel vorstellen zu können. Ungefähr zeitgleich wird auch die Sondernummer mit den Abstracts der diesjährigen Jahrestagung in Linz erscheinen.

In dieser Nummer erscheint ein Artikel von **Prim. Prof. Dr. Michael Gabriel**, in dem er über die Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie bei Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes berichtet. Hier gibt es in letzter Zeit spannende neue Daten zur Radioligandentherapie.

Frau **Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch** und Frau **Mag. Julia Münzker** geben uns ein Update über die Möglichkeiten der Hormonbestimmung im Speichel. „Spucken bekommt eine neue Bedeutung!“

Doz. Dr. Georg Zettinig und Kollegen besprechen das Thema der Amiodaron-induzierten Thyreoiditis Typ 2 anhand einer Fallserie im Langzeitverlauf.

Frau **Dr. Elisabeth Binder** berichtet in den Mitteilungen der Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie über die Möglichkeiten und speziell auch Grenzen der zöliakiespezifischen HLA-Genotypisierung bei Kindern mit Typ-1-Diabetes.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen und hoffe, Sie im Namen des Organisationsteams bei der gemeinsamen Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft vom 22. bis 24. April 2017 in Linz begrüßen zu dürfen.

Ihr



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



Doz. Dr. V. Stepan

Herausgeber/Chefredaktion:

V. Stepan, Graz

Wissenschaftlicher Beirat:

K. Amrein, Graz
S. Baumgartner-Parzer, Wien
Ch. Ciardi, Innsbruck
H. Dobnig, Graz

F. Kiefer, Wien
J. Ott, Wien
G.-M. Pinggera, Innsbruck
St. Riedl, Wien

P. Riss, Wien
C. Thomé, Innsbruck

Neuroendokrine Tumore (NET) des Gastrointestinaltraktes: Nuklearmedizinische Optionen in Diagnose und Therapie

M. Gabriel

Kurzfassung: Bei der Diagnose von Tumoren neuroendokrinen Ursprungs spielt die PET-CT mittels ^{68}Ga -DOTA-konjugierter Peptide eine zentrale Rolle. Neben der Primärdiagnose bei klinischem und biochemischem Verdacht erweist sich dieses Diagnoseverfahren auch bei der Stadieneinteilung und weiteren Therapieentscheidung als essentiell, mit nachgewiesener besserer diagnostischer Performance als radiologische Schnittbildverfahren. Der Nachweis unerwarteter Läsionen verändert das Therapiemanagement in etwa einem Drittel der Fälle. Auch zur Therapie- und Verlaufsbeobachtung ist diese nuklearmedizinische Untersuchungsmethodik gut geeignet, währenddessen das in der Onkologie hauptsächlich verwendete ^{18}F -FDG nur bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) und in gewisser Weise zur Prognoseabschätzung eingeschränkt Anwendung findet.

Neue Erkenntnisse im Rahmen einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie (NETTER-1 Phase-III-Studie) bestätigten eindrucksvoll die Wirksamkeit und Sicherheit der Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) unter Verwendung von ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®). Es wurden in mehreren europäischen und US-amerikanischen Zentren insgesamt 230 Patienten mit einem Grad 1–2-Midgut-Tumor rekrutiert. Es ist aufgrund der bisherigen Daten evident, dass Patienten mit fortgeschrittenem Midgut-NET, welche mit Lutathera behandelt werden, ein statistisch signifikant

längeres PFS aufweisen und es ist weiters sehr naheliegend, dass auch das OS deutlich positiv beeinflusst wird. Obgleich dzt. noch keine vergleichbare Studie für ^{90}Y -DOTA-TOC vorliegt, weisen zahlreiche monozentrische Studien mit z. T. hohen Fallzahlen auf eine vergleichbare Therapieeffizienz und ebenfalls gute Verträglichkeit hin.

Bei Patienten mit bevorzugtem Leberbefall stellt die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, zur lokalen intrahepatischen Strahlenbehandlung von Leberherden eine mögliche Alternative dar.

Schlüsselwörter: Neuroendokrine Tumore, Somatostatin-Rezeptoren, funktionelle Bildgebung, Radionuklidpeptidtherapie

Abstract: Neuroendocrine Tumours (NET) of the Gastrointestinal Tract: Nuclear Medicine Methods in Diagnosis and Therapy. In the diagnosis of tumours of neuroendocrine origin PET-CT plays a central role using ^{68}Ga -DOTA-conjugated peptides. In addition to primary diagnosis with clinical and biochemical suspicion, this diagnostic procedure also is essential for staging and further therapy decision, showing in many cases better diagnostic performance than radiological cross-sectional imaging. The detection of unexpected lesions changes therapy management in about one-third of cases. In addition, the ^{18}F -FDG,

which is mainly used in non-neuroendocrine tumours, can be an option in poorly differentiated neuroendocrine tumours (NET) and, to a certain extent, for estimation of prognosis.

New findings in a prospective randomized multicentre study (NETTER-1 Phase III study) strongly confirm the efficacy and safety of radionuclide peptide therapy (PRRT) using ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®). It has been used in several European and US centers including a total of 230 patients with a grade 1–2 midgut tumours. It is evident from the data so far that patients with advanced midgut NETs who are treated with Lutathera have a statistically significantly longer PFS and the OS might be also positively influenced. Although no comparable prospective randomized study is available for ^{90}Y -DOTA-TOC so far, a comparable therapy efficiency and also good tolerability can be assumed for this compound as indicated by numerous monocentric studies with an overall high number of patients being treated.

In patients with preferential hepatic involvement, the selective internal radiotherapy (SIRT), also called radioembolisation, represents a possible alternative for the local intrahepatic radiation treatment of liver metastases. **J Klin Endokrinol Stoffw 2017; 10: (1): 4–8.**

Keywords: neuroendocrine tumours, somatostatin receptors, functional imaging, radionuclide peptide therapy

■ Einleitung

Mehrere Radionuklide werden für die Rezeptor-vermittelte Peptidtherapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) verwendet. Die Expression von Peptidrezeptoren weist auf NET-Tumorzellen eine signifikant höhere Expressionsrate im Vergleich zu normalen Zellen auf [1]. Diese Rezeptoren bilden die Grundlage für die molekulare Bildgebung und Therapie, da sie auf der Zelloberfläche exprimiert werden und nach der Bindung eines radioaktiv markierten Liganden als Rezeptor-Ligand-Komplex in die Zellen internalisiert werden. Die funktionelle Bildgebung mit radioaktiv markierten Molekülen, insbesondere mit langwirksamen Somatostatin- (SST-) Analoga (A), wird heute routinemäßig zum Nachweis von Tumoren neuroendokrinen Ursprungs eingesetzt [2]. Diese szintigraphische Technik hat ihren Ursprung in den 1990er Jahren

und es wurde schon frühzeitig auch das Potential in der Behandlung von NET erkannt.

Diese Übersichtsarbeit soll wesentliche Informationen in Bezug auf den klinischen Stellenwert diverser nuklearmedizinischer Verfahren, in erster Linie beruhend auf der SST-Rezeptor- (R-) vermittelten Anwendung, in Diagnose und Therapie bei NET vermitteln.

■ Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren im Überblick

Nach der Ära der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik unter Verwendung von diversen ^{111}In - bzw. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka sind in den letzten Jahren zunehmend PET-Tracer in der onkologischen Diagnostik bei Verdacht bzw. bei nachgewiesenen neuroendokrinen Tumoren (NET) im Einsatz. Insbesondere ^{68}Ga -DOTA-konjugierte Peptide (DOTA-TOC, DOTA-NOC oder DOTA-TATE) bzw. ^{18}F -Fluorodihydroxyphenylalanin (DOPA) zeichnen sich durch wesentlich bessere Detailauflösung und Nachweisrate von Tumorherden in der klinischen Routine aus, wodurch in einem deutlich höheren Prozentsatz in einem Untersuchungsgang der Primärtumor und mögliche Tumorabsiedelungen identifiziert

Eingelangt am 21.11.2016, angenommen am 05.12.2016, Pre-Publishing Online am 09.01.2017

Aus dem Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH; Med Campus III, Linz, und Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prim. Prof. Mag. Dr. Michael Gabriel, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH; Med Campus III, A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9, E-mail: michael.gabriel@kepleruniklinikum.at

werden können. Mehrere Studien haben bereits den Nachweis erbracht, dass die ^{68}Ga -PET-Untersuchung sowohl der konventionellen Szintigraphie als auch der anatomisch orientierten Bildgebung (insbesondere CT) hinsichtlich der diagnostischen Qualität überlegen ist [3–5]. Aus mehreren Gründen wird empfohlen, die PET-Untersuchung mit CT (möglichst mit Kontrastmittel) von vornherein zu kombinieren. Neben der Verbesserung der anatomischen Zuordenbarkeit ergibt sich dadurch auch eine wesentlich bessere Therapieplanung. Zudem können mittels PET-CT falsch-positive Befunde vermieden werden. Insbesondere im Bereich des Pankreaskopfes kann häufig eine vermehrte Speicherung beobachtet werden, welche nicht zwangsläufig durch einen Tumor neuroendokrinen Ursprungs verursacht sein muss. Obgleich in vielen Fällen von einer Nicht-Malignom-bezogenen Aktivitätsanreicherung auszugehen ist, sollte dennoch eine Verlaufsbeobachtung im Falle einer positiven Speicherung erfolgen [6].

Was das Staging mittels ^{68}Ga -DOTA- konjugierter Peptide anbelangt, konnte gezeigt werden, dass durch den Nachweis unerwarteter Läsionen das Therapiemanagement in etwa einem Drittel der Fälle geändert wird [1, 5]. Oftmals können unerwartete Läsionen speziell im Bereich von ossären Strukturen identifiziert werden. Prasad et al. konnten weiters zeigen, dass sich im Vergleich zur CT-Untersuchung eine deutlich verbesserte Detektionsrate hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors mittels ^{68}Ga -PET feststellen lässt [7]. In 35 von 59 Patienten (= 59 %) konnte der Primärtumor mittels ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT eindeutig nachgewiesen werden. Dem gegenüber liegt beim Octreo-Scan die Nachweisrate laut Literatur bei etwa 39 %. In ausgewählten Fällen, insbesondere bei Patienten mit mäßiggradig bzw. schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren (Grad 3), kann eine ^{18}F -FDG-Ganzkörper-PET die Staging-Untersuchung komplementieren. Gut-differenzierte Tumore reichern normalerweise kein ^{18}F -FDG an. Demgegenüber sind hypermetabole Tumorerkrankungen meistens schlecht differenzierten Tumorentitäten (kleinzellige oder großzellige Varianten) zuzuordnen. Es kann aber auch im Laufe der Erkrankung die Fähigkeit verloren gehen, Somatostatin-Rezeptoren zu exprimieren und stattdessen als Zeichen der Entdifferenzierung ^{18}F -FDG vermehrt aufzunehmen. Ein solches Speichermuster (^{68}Ga -PET-negativ, ^{18}F -FDG-positiv) ist folglich auch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [8].

Bis dato gibt es wenige prospektive Vergleiche zwischen ^{68}Ga -PET und ^{18}F -DOPA-PET in der Diagnose von „klassischen“ neuroendokrinen Tumoren [9]. Das Untersuchungsspektrum der bisherigen Analysen war darüber hinaus sehr heterogen, so dass eine endgültige Entscheidung, welcher der beiden PET-Tracer für bestimmte Indikationen besser geeignet ist, noch offen ist. Derzeit spielt in der klinischen Anwendung sicherlich auch die lokale Verfügbarkeit eine wichtige Rolle. Darüber hinaus gibt es auch neue Entwicklungen, bei welchen anstatt dem Gallium-68 das langlebigere Kupfer-64 mit sehr vielversprechenden klinischen Ergebnissen Anwendung findet [10].

■ Nuklearmedizinische Therapieansätze

Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT)

Auf Basis eines positiven Szintigraphiebefundes ergibt sich die Möglichkeit, therapeutisch wirksame Isotope mit sog. Be-

ta-Strahlung zu verwenden, welche die Tumorzellen bzw. die unmittelbare Umgebung bestrahlen und Tumorgewebe schädigen. Diese Art der Therapie wird als Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) bezeichnet. Derzeit stehen hauptsächlich zwei nuklearmedizinische Verbindungen, ^{90}Y -DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid (^{90}Y -DOTA-TOC) und ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-Octreotat (^{177}Lu -DOTATATE), für die klinische Anwendung zur Verfügung [11].

Klinische Daten bzgl. ^{90}Y -DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid (^{90}Y -DOTA-TOC)

An der Klinik in Basel wurden erstmalig Therapien an Patienten mit ^{90}Y -DOTA-TOC durchgeführt [12–16]. Nach den ersten Anwendungen, welche ohne sog. Nierenschutz durchgeführt wurden, sind in einem beachtlichen Prozentsatz schwere nephrotoxische Nebenwirkungen beobachtet worden. Spätere Anwendungen wurden daraufhin unter begleitender Anwendung von basischen Aminosäuren (Lysin und Arginin) durchgeführt, welche zu einer deutlichen Reduzierung von nephrotoxischen Nebenwirkungen geführt hat.

Überzeugende Langzeitergebnisse konnten in einer 2011 publizierten Studie der Basler Arbeitsgruppe dargelegt werden [17]. Die Therapie bestand aus einzelnen intravenösen Gaben von 3,7 GBq ^{90}Y -DOTA-TOC / m² Körperoberfläche. Die Therapie wurde bei Auftreten einer Tumordprogression unter PRRT bzw. bei persistierenden Toxizitäten beendet. Insgesamt erhielten 1109 Patienten 2472 Zyklen ^{90}Y -DOTA-TOC. Von den 1109 Patienten kam es bei 378 (34,1 %) Patienten zu einem morphologisch faßbaren Ansprechen; 172 (15,5 %) zeigten eine biochemische Reaktion und 329 (29,7 %) Patienten ein positives klinisches Ansprechen. Bei einem medianen Follow-up von 23 Monaten starben 491 Patienten (44,3 %). Biochemisches Ansprechen (hazard ratio [HR]: 0,75; 95 % CI; 35,3 vs. 25,7 Monate; p = 0,023), morphologisches Ansprechen (HR: 0,46; 95 % CI; 44,7 vs. 18,3 Monate; p = 0,001) und klinisches Ansprechen (HR: 0,68; 95 % CI; 36,8 vs. 23,5 Monate; p = 0,001) waren auch mit einer signifikant längeren mittleren Überlebenszeit korreliert.

Insgesamt 142 Patienten (12,8 %) entwickelten eine Grad-3 bis -4 transiente hämatologische Toxizität und 103 Patienten (9,2 %) zeigten eine Grad-4 bis -5 permanente Nierentoxizität. Eine multivariable Regressionsanalyse ergab, dass die Intensität der Tumoraufnahme in der Ausgangs-SSTR-Szintigraphie prädiktiv für das Überleben nach ^{90}Y -DOTA-TOC-Behandlung und das Auftreten von Nierenschäden war [17].

Eine Gruppe aus Mailand injiziert bis zu 5,2 GBq pro Zyklus, welche als maximal verträgliche Dosis pro Zyklus definiert wurde [18, 19]. Bei 21 Patienten mit GEP-Tumoren wurde über eine Ansprechrate von 29 % nach zwei Behandlungszyklen mit einer Gesamtdosis von 5,9 bis 11,1 GBq berichtet [20].

Die Rotterdam-Gruppe zusammen mit Zentren in Brüssel, Belgien, und Tampa (Florida) injizierten eskalierende Aktivitäten von bis zu 14,8 GBq in 4 Zyklen oder bis zu 9,3 GBq in einer einzigen Therapieanwendung [21]. Alle behandelten 54 Patienten erhielten gleichzeitig Aminosäureinfusionen als Nierenschutz und das Vorgehen orientierte sich an der maxi-

malen kumulativen Strahlendosis der Nieren von 27 Gy. In 20 % der Fälle wurden Regressionszeichen festgestellt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Progression der 44 Patienten mit Stabilisierung der Grunderkrankung unter ^{90}Y -DOTA-TOC lag bei 30 Monaten [21].

Klinische Daten bzgl. ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-Octreotat (^{177}Lu -DOTA-TATE)

Eine größere Patientenpopulation von 131 Patienten, welche am Klinikum in Rotterdam therapiert wurden, erhielten kumulative Aktivitäten von 22,2–29,8 GBq [14]. Bei 52 % der Fälle wurde ein Remission festgestellt, bei 2 % sogar eine komplette Remission; eine stabile Tumorerkrankung zeigte sich bei 35 % der Fälle nach PRRT [22]. Höhere Remissionsraten wurden hauptsächlich bei Patienten mit hoher prätherapeutischer Speicherung in der Szintigraphie und bei einer begrenzten Anzahl von Lebermetastasen beobachtet, während ein Nicht-Ansprechen häufiger bei Patienten mit einer schlechten klinischen Verfassung und ausgedehnter Grunderkrankung festzustellen war.

Ein weiterer Report der gleichen Studiengruppe berichtet auch über die Analyse der Toxizität bei 504 Patienten und die Wirksamkeit bei 310 Patienten [23]. Schwerwiegende hämatologische Toxizitäten Grad 3 oder 4 traten bei 3,6 % des Patientenkollektivs auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich auf die Behandlung zurückzuführen waren, umfassten ein myelodysplastisches Syndrom bei drei Patienten und einen temporären nicht-tödlichen Leberschaden bei zwei Patienten.

Vollständige bzw. partielle Tumorremissionen traten bei 2 % bzw. 28 % der 310 GEP-NET-Patienten auf. Ein sog. „Minor Response“ des Tumors (Abnahme der Größe > 25 % und < 50 %) wurde bei 16 % der Fälle beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 40 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn betrug 46 Monate bzw. 128 Monate ab Diagnosestellung. Im Vergleich zu historischen Kontrollen konnte ein Überlebensvorteil von 72 gegenüber 40 Monate ab Diagnosestellung beobachtet werden. Das Nebenwirkungsprofil war insgesamt nicht bedeutend ausgeprägt [23].

Erst kürzlich erschienen im Rahmen der NETTER-1 Phase-III-Studie Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit von ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®); erstmalig erhoben in einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie. Es wurden in mehreren europäischen und US-amerikanischen Zentren insgesamt 230 Patienten mit einem Grad 1–2-Midgut-Tumor rekrutiert [24]. Alle Patienten zeigten eine progredient verlaufende metastasierende Tumorerkrankung mit positiver SSTR-Expression. Der primäre Endpunkt war das PFS (RECIST 1.1) mit einer Tumorbeurteilung alle 12 Wochen. Sekundäre Ziele waren ORR, OS, Toxizität und QoL. Patienten erhielten entweder 7,4 GBq Lutathera alle 8 Wochen (insgesamt 4x) oder Octreotid LAR 60 mg alle 4 Wochen. Die mediane PFS wurde für Lutathera nicht erreicht und betrug 8,4 Monate bei Kontrolle ($p < 0,0001$, HR 0,21). Im Lutathera-Arm sind 23 Fälle mit Progression z.T. mit Todesfolge beobachtet worden, während in der Octreotid-Kontrollgruppe 67 Fälle feststellbar waren. Bezogen auf das radiologisch fassbare Therapieanspre-

chen betrug die Rate im Lutathera-Arm 18 % und in der Kontrollgruppe 3 % ($p = 0,0008$).

Eine Interims-OS-Analyse legt einen Überlebensvorteil der nuklearmedizinischen Therapie sehr nahe, nachdem im entsprechenden Zeitraum 13 Todesfälle in der Lutathera-Gruppe und 22 in der Kontrollgruppe vorlagen ($p = 0,019$). Bei lediglich 6 Patienten (5 %) wurde die Therapieaktivität aufgrund von Toxizitäten reduziert. Unerwünschte Grad-3- oder 4-Neutropenien traten bei 1 %, Thrombozytopenien bei 2 % und Lymphopenien bei 9 % der Patienten auf, während schwere Nebenwirkungen in der Kontrollgruppe nicht feststellbar war. Die Autoren schlossen aus dieser Phase-III-Studie, dass die Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Zunahme des PFS und ORR führt. Es ist weiters aufgrund der bisherigen Daten sehr naheliegend, dass auch das OS bei Patienten mit fortgeschrittenem Midgut-NET, welche mit Lutathera behandelt werden, deutlich positiv beeinflusst wird. Ebenso hat sich das Sicherheitsprofil der nuklearmedizinischen Therapie als sehr günstig erwiesen [24].

Lebensqualität (QoL) und PRRT

Neben überzeugenden Ergebnissen in Bezug auf die objektive Ansprechrate, basierend auf morphologischen und biochemischen Kriterien, könnten diverse Studien auch Auswirkungen auf die Lebensqualität (QoL) bei Patienten mit NET aufzeigen. So hat die PRRT mittels ^{177}Lu -DOTA-TATE neben einer Verbesserung der Lebensqualität (QoL) auch zu einer Zunahme des Karnofsky-Performance-Index geführt und es gab weiters keine signifikante Abnahme der Lebensqualität bei Patienten, die keine Symptome vor der Therapie hatten [25]. ^{177}Lu -DOTA-TATE hat somit nicht nur Auswirkungen auf die Tumorlast und Gesamtüberlebenszeit, sondern zeigte auch eine klinisch signifikante Verbesserung der Tumor-assoziierten Symptome in einer beträchtlichen Anzahl von Patienten [25], was gerade bei Patienten in einem metastasiertem Tumorstadium ein entscheidender Faktor ist.

Vergleichbare Resultate konnten auch mittels ^{90}Y -DOTA-TOC-Behandlung erzielt werden [26]. Die Therapie selbst wurde ebenfalls gut vertragen und wies ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf [26].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich bei ca. 30 % der therapierten Patienten eine komplette bzw. partielle Remission feststellen lässt. Überlebenszeitanalysen zeigen, dass Patienten mit hoher Tumorrezeptorexpression am Beginn der Behandlung eine deutlich höhere objektive Ansprechrate zeigen, was auch zu einem längeren Überleben und einer verbesserten Lebensqualität führt. Nebenwirkungen von PRRT beziehen sich typischerweise auf die Niere und das Knochenmark. Diese sind jedoch in der Regel mild, sofern angemessene Schutzmaßnahmen durchgeführt werden [27].

Gebräuchliche Protokolle [28]

^{90}Y -DOTA-TOC

Therapieaktivität: 3,7 GBq/m² KOF; alternativ: 2,78–4,44 GBq

Anzahl der Therapiezyklen: 2 (–4)

Zyklusintervall: 6–12 Wochen (12–16 Wochen), abh. vom klinischen Zustand

¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

Therapieaktivität: 5,5–7,4 GBq; inkl. therapiebegleitender Dosimetrie

Anzahl Therapiezyklen: 3–5

Zyklusintervall: 10–12 Wochen

Nach der Behandlung ist eine langfristige Nachsorge unabdingbar. Das gesamte Management einschließlich Nachsorge muss in enger Abstimmung und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen erfolgen. Generell sollte die Empfehlung zur Durchführung einer PRRT von einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen [28].

Zukünftige Entwicklungen betreffend PRRT

Mehrere Autoren berichten über den erfolgreichen Einsatz der PRRT in einem früheren Krankheitsstadium mit der Möglichkeit einer nachfolgenden chirurgischen Intervention im Sinne eines neoadjuvanten Therapieansatzes. Ezziddin et al. zeigte dahingehend, dass sich ein Patient mit einem NET der Bauchspeicheldrüse nach neoadjuvanten Downsizing mittels PRRT 22 Monate nach der Operation in vollständiger lokaler Remission befand [29]. Ein anderer Ansatz beschäftigt sich mit einer Individualisierung der Therapie bezogen auf prätherapeutische Merkmale, wie z. B. Größe der Individualläsionen bzw. den Bindungseigenschaften in Bezug auf das inherente SSTR-Profil des Tumorgewebes [30]. Dabei spielt neben dem prätherapeutischen Imaging mit div. PET-Radiopharmaka zur Erfassung individueller Eigenschaften der Tumorerkrankung auch die frühzeitige Bewertung des Therapieansprechens auf molekularer Ebene nach erfolgter PRRT eine wichtige Rolle [31]. Neueren Untersuchungen zufolge soll dabei auch die Textur in Bezug auf die intraläsionale Verteilung von SSTR (homogen / heterogen) Bedeutung in der prognostischen Vorhersage des Therapieansprechens aufweisen [32]. Zur weiteren Verbesserung der Wirksamkeit der PRRT, insbesondere bei therapieresistenten Krankheitsverläufen unter PRRT, werden auch Kombinationen mit Chemotherapeutika, z. B. Capecitabin als Radiosensibilisierungsmittel zur Erhöhung des antitumorösen Effektes, erprobt [33].

Ein sehr vielversprechender Therapieansatz ist auch die Markierung von SSTA mit Alphastrahlern. Bismut-213-Markierungen haben in ersten Pilotstudien im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg eine eindrucksvolle Wirksamkeit bei Patienten, welche unter den konventionellen Lu-177- und Y-90-markierten Radiopharmaka ein Therapieversagen aufwiesen, gezeigt [34].

■ Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Bei der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) werden über einen Leistenkatheter Millionen winziger radioaktiver Mikrosphären in die Leberarterie eingebracht. Diese „Mikrokügelchen“ enthalten Yttrium-90 und wandern auf diese Weise direkt zum tumorösen Gewebe in der Leber, wo die Bestrahlung der bösartigen Zellen ganz gezielt „von innen“ erfolgt [35]. Diese Art der Therapie wird ausschließlich an spezialisierten Zentren von einem Team aus interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern durchgeführt.

SIRT bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen

Grozinsky-Glasberg et al. berichten in einer retrospektiven Fallserie von 45 konsekutiv behandelten Patienten, welche von 2005 bis 2015 einem spezialisierten Zentrum zugewiesen wurden [36]. Es wurden dabei NETs unterschiedlicher Herkunft und Differenzierung (G1–G3) mit Lebermetastasen eingeschlossen. Eine klinische Besserung und Ansprechen des Tumors wurden in 43/45 Patienten beobachtet (96 %). Die mediane TTP nach der ersten Behandlung betrug $12,3 \pm 1,2$ Monate. Die mediane OS für die gesamte Gruppe war $23,33 \pm 6,5$ Monate. Ein Trend für eine bessere Überlebenszeit war bei Patienten ohne extrahepatische Metastasierung beobachtbar. Weiters zeigte sich ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben bei Patienten, welche den Primärtumor reseziert hatten. Die Autoren zogen den Schluss, dass die SIRT gut verträglich ist, mit Zeichen einer klinischen Besserung und Tumorstabilisierung für längere Zeiträume nach objektiven Kriterien. Die Mehrheit der Patienten mit NETs und Lebermetastasen würde demnach von dieser Therapie profitieren – unabhängig des Ursprungsorts der neuroendokrinen Tumorerkrankung, weshalb SIRT in der klinischen Routine breite Berücksichtigung finden sollte, auch unabhängig vom Vorhandensein etwaiger extrahepatischer Metastasen [36].

Diverse Untersuchungen zeigen, dass auch diese Form der Radionuklidtherapie in den meisten Fällen gut toleriert wird und positive Effekte auf die Lebensqualität zeigt, speziell bei einem Carcinoid-Syndrom. Ausserdem wird in einer Vielzahl der Fälle eine Tumolvolumenreduktion beobachtet [37, 38]. Fallweise wird auch von einer wiederholten Therapieanwendung berichtet [38]. Eine ausreichende Reserve des verbleibenden gesunden Leberparenchyms ist dabei eine Grundvoraussetzung.

Nebenwirkungen

Die Selektive Interne Radiotherapie ist insgesamt gut verträglich, vor allem im Vergleich zur externen Strahlentherapie oder diversen Chemotherapien. Es können jedoch nach dem Eingriff beim Patienten Bauchschmerzen, leichtes Fieber und Übelkeit auftreten. Weitere Nebenwirkungen, die bis zu wenigen Wochen nach der SIRT andauern können, sind Müdigkeit und Abgeschlagenheit [35]. Abklärungen über mögliche Shunt-Bildungen und ggf. Vorbehandlungen, z. B. Verschluss von kleinen Blutgefäßen, sind zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen vor der eigentlichen Behandlung unabdingbar.

■ Relevanz für die Praxis

Nuklearmedizinische Anwendungen haben sich als eine tragende Säule im Management von NET im Gastrointestinalbereich etabliert. Neben der funktionellen Bildgebung zum Nachweis von Primärtumor und Metastasen findet die Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) im metastasierten Stadium zunehmend Anwendung. Neben der allgemein guten subjektiven Verträglichkeit und palliativen Effekten wird vor allem – wie neue Studienergebnisse zeigen – das Fortschreiten der Krankheit sehr positiv beeinflusst.

■ Interessenkonflikte

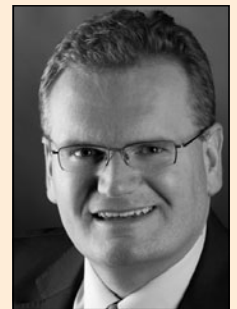
Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Reubi JC. In vitro identification of vasoactive peptide receptors in human tumours: implications for tumour imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 1846–53.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508–18.
- Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Imaging* 2010; 37: 2004–10.
- Khan MU, Khan S, El-Refaie S, et al. Clinical indications for Gallium-68 positron emission tomography imaging. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 561–7.
- Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol* 2016; 34: 588–96.
- Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the (68)Ga-somatostatin receptor positron emission tomography and the SUVmax reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Imaging* 2016; 43: 2072–83.
- Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Imaging* 2010; 37: 67–77.
- Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and the role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Imaging* 2016; [Epub ahead of print].
- Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Imaging* 2009; 36: 765–70.
- Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-head comparison of 64Cu-DOTATATE and 68Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2016; [Epub ahead of print].
- Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21: 111–29.
- Otte A, Jermann E, Behe M, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 792–5.
- Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, et al. 90Yttrium labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998; 351: 417–8.
- Otte A, Hermann R, Heppeler A, et al. 90Yttrium DOTA-DOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1439–47.
- Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 941–5.
- Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. Tumour response and clinical benefit in neuroendocrine tumours after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43: 610–6.
- Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416–23.
- Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotide; the experience of the European Institute of Oncology group. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 141–7.
- Paganelli G, Bodei L, Hankiewicz Junak D, et al. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66: 393–8.
- Bodei L, Cremonesi M, Zololi S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTA-TOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 207–16.
- Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Long-term follow-up of a phase 1 study of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [90Y-DOTA, Tyr3]-octreotide in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl 2): S232.
- Kwekkeboom D, Teunissen J, Bakker W, et al. Radiolabelled somatostatin analog [177Lu-DOTA, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–62.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA, Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.
- Strosberg J, E Wolin, B Chasen, et al. NETTER-1 phase III: Progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-Dotatate. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 4S): Abstract 194.
- Khan S, Krenning EP, van Essen M, et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA, Tyr3]octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1361–8.
- Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio S, et al. 90Y-Edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652–9.
- Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800–16.
- Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with somatostatin receptor expressing tumours. *German Guideline (S1). Nuklearmedizin* 2015; 54: 1–11.
- Ezziddin S, Lauschie H, Schaefer M, et al. Neoadjuvant downsizing by internal radiation: a case for preoperative Peptide receptor radionuclide therapy in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 102–4.
- Gabriel M, Andergassen U, Putzer D, et al. Individualized peptide-related-radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 92–9.
- Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1427–34.
- Werner RA, Lapa C, Ilhan H, et al. Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity. *Oncotarget* 2016; [Epub ahead of print].
- van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Report on short-term side effects of treatments with 177Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 743–8.
- Kratochwill C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. Dose escalation study of peptide receptor alpha-therapy with arterially administered 213Bi-DOTATOC in GEP-NET patients refractory to beta-emitters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (Suppl 2): S207.
- <http://www.leberkrebstherapie.org/patients/sirt-therapie-patients> (abgerufen am 5.4.2016).
- Grozinsky-Glasberg S, Klimov A, Salmon A, et al. The role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NETs): A specialist center experience. Abstractbook ENETS Meeting 9–11. March 2016, Barcelona, Spain, p.244.
- Turkmen C, Ucar A, Poyanli A, et al. Initial outcome after selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 microspheres as salvage therapy for unresectable metastatic liver disease. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28: 534–40.
- Rajekar H, Bogammana K, Stubbs RS. Selective internal radiation therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumour liver metastases: a new and effective modality for treatment. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 404916.

Prim. Prof. Dr. Michael Gabriel

Seit Anfang Mai 2010 Institutsleiter (Primararzt) des Instituts für Nuklearmedizin und Endokrinologie im Kepleruniversitätsklinikum (KUK, MC III), vormals Allgemeinen Krankenhaus (AKH) der Stadt Linz. Von Februar 2006 bis April 2010 Oberarzt an der Universitätsklinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck (Habilitation und Leitungsfunktion i.B. der Therapiestation). Magisterstudium der Gesundheitswissenschaften an der UMIT in Hall/Tirol. Leiter der AG Therapie der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin.



State of the Art Saliva-Hormonanalyse

B. Obermayer-Pietsch, J. Münzker

Kurzfassung: Speichelanalysen können Hormone, aber auch Drogen- und Medikamenten-Monitoring, parodontale Entzündungsparameter und humane, virale oder mikrobielle Nukleinsäuren (DNA) umfassen. In dieser Übersichtsarbeit wird auf Präanalytik, Nachweis-Techniken und Beispiele u.a. aus der Steroidanalyse eingegangen, die derzeit am weitesten entwickelt ist und vielerorts bereits Eingang in die medizinische Routine findet.

Schlüsselwörter: Speichel, Saliva, Steroide, Analytik, Labormethoden

Abstract: State of the art: Saliva analysis. Saliva analyses are widely used for hormone measurements, but also for drug and therapy monitoring, periodontal inflammation and hu-

man, viral or microbial nucleic acid (DNA) detection. In this review, we focus on preanalytics, and measurement techniques. Clinical applications of steroid hormone analyses are presented with regard to practical use. **J Klin Endokrinol Stoffw 2017; 10 (1): 9–11.**

Keywords: Saliva, steroids, analytics, lab methods

Abkürzungen: CI – Confidence Interval/Konfidenzintervall, DNA – Desoxyribonukleinsäure, ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ESE – European Society of Endocrinology, IgA – Immunglobulin A, MS – Massenspektrometrie, PCOS – Polycystisches Ovarsyndrom, SHBG – Sexualhormon-bindendes Globulin

■ Einleitung

Speichel (lat. „saliva“) – den wir alle aus vielen Begegnungen vom Baby bis zum Greisenalter kennen – ist eine vernachlässigte Matrix für Hormonanalysen bei klinischen Fragestellungen. „Saliva, Spucke, Speichel, Sabber, Geifer...“ kommt in zahlreichen sprachlichen Synonymen und Bedeutungen vor und ist in vieler Weise Teil unseres Alltags und in vielen Mythen und Geschichten, selten aber in einer klinischen Fragestellung vertreten. Dabei sollte Speichel als Informationsmaterial zu hormonellen Veränderungen in unserem medizinischen Denken aus vielen guten Gründen mehr Zuwendung erfahren.

Saliva als Matrix

Gemeint ist mit „Speichel“ nahezu ausschließlich der Mundspeichel, das Sekret der Bauch-„Speichel“-Drüse wird nicht explizit so genannt, obwohl der Wortstamm noch vorhanden ist.

Saliva wird von den Parotis-Drüsen produziert, aber auch von den submentalen und sublingualen Speicheldrüsen gebildet – der Speichelfluss ist die „Salivation“ – und kann wässrig-dünflüssig („serös“) oder schleimig-zähflüssig (mukös) sein.

Pro Tag sezerniert ein Erwachsener zwischen 0,6 und 1,5 Liter Speichel. Die „Basalsekretion“ ohne Nahrungsaufnahme beträgt etwa 0,5 Liter pro Tag, davon sind über 99 % Wasser und nur etwa 0,5 % gelöste Moleküle, u.a. Mucine (Glykoproteine) oder die α -Amylase, ein erstes Verdauungsenzym für Kohlenhydrate. Haptocorrine ermöglichen zusammen mit dem Intrinsic-Faktor die Absorption von Vitamin B12. Weitere Substanzen sind Blutgruppenproteine und Antikörper, Immunglobulin A (IgA), Mineralstoffe wie Kalzium-Ionen (für den Zahnschmelz!) und Elektrolyte, aber auch Lysozym, Laktoferrin und Histatin mit seiner antibakteriellen Wirkung, das



Abbildung 1: Altes Schild zu Saliva im öffentlichen Raum (Foto B. Obermayer-Pietsch)

auch die Wundheilung fördert. Kürzlich ist ein stark schmerzstillendes humanes Opiorphin im Speichel nachgewiesen worden, das möglicherweise den Abbau körpereigener Opiate hemmt, die an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind [1].

In der Basalsekretion liegt der pH-Wert bei 6,5 bis 6,9, kann aber nach Stimulation deutlich ansteigen, da dann die Natrium-Rückresorption aus dem Plasma-isotonen Speichel geringer ist.

Speichel enthält neben den genannten Signalmolekülen aber auch Steroide [2, 3]. Fettlösliche Steroide wie Testosteron und Androstendion können frei durch die Kapillaren der Drüsen aus dem einschichtigen Epithel diffundieren, wo sie eine freie Hormonfraktion ohne Bindung an Transporteiweiße, z. B. Albumin oder das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), bilden („Freie-Hormon-Hypothese“). Das macht sie für die klinischen Untersuchungen, aber auch für die Forschung besonders interessant [4]. Messtechniken für Saliva-Steroide sind weit gediehen.

■ Saliva-Abnahmetechniken und Präanalytik

Die Analyse von Speichel-Steroiden ist nicht zuletzt aufgrund dieser „freien“ Hormone geradezu ideal vor allem für Fragestellungen mit Androgen-Messungen bei Frauen und Männern (etwa beim polycystischen Ovar-Syndrom oder beim Hypogonadismus). Sie besticht durch die einfache Materialgewinnung mittels passivem Speichelfluss oder über verschiedene Sam-

Eingegangen am 11.01.2017, angenommen am 19.01.2017

Aus der Klinischen Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch, Universitätsklinik für Innere Medizin, Endokrinologie-Laborplattform, Klin. Abt. Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: barbara.obermayer@medunigraz.at

Tabelle 1: Information zur Gewinnung von Speichelproben für Patientinnen und Patienten – Information zum Sammeln von Speichel/Saliva

- Speichel, ev. durch kurzen (max. 8 cm) Trinkhalm erleichtert, in das spezielle Probengefäß geben.
- Speichel vor dem Zähneputzen oder frühestens 10 Minuten danach sammeln.
- Speichel frühestens 15 Minuten nach dem Essen oder Trinken sammeln (notfalls Mund mit Leitungswasser spülen und 2 Minuten warten).
- Möglichst 3 Speichelproben im Abstand von ca. 15 Minuten sammeln.
- Rötlich gefärbte Proben verwerfen, da Blutbeimengungen zu falschen Ergebnissen führen. Nach dem Spülen des Probengefäßes mit Leitungswasser neue farblose Speichelprobe nehmen.
- Speichelproben zur Steroidhormonanalyse können gelagert werden:
 - 5 Tage bei Raumtemperatur
 - 10 Tage bei 2–8 °C
 - über einen längeren Zeitraum bei –20 °C
- Speichelproben für andere Analysen (Alpha-Amylase, Mikrobiom etc.) bitte nach Rücksprache abnehmen und verwahren (ev. rasche Verarbeitung notwendig)!

meltechniken ohne medizinische Hilfe und ohne das Aufsuchen einer medizinischen Umgebung.

Aufgrund von rezenten Publikationen muss aber bei der Sammlung von Saliva-Material durch technische Systeme gelegentlich von Interferenzen mit den verwendeten Materialien ausgegangen werden, wodurch die meisten Zentren einen einfachen, unstimulierten, rein passiven Speichelfluss von mindestens 2 ml in 3–4 ml große Polypropylen-Röhrchen durchführen und empfehlen [4–6]. Eine Stimulation könnte unter Umständen Blutbeimengungen und andere Kontaminationen auslösen, die mit der Assaytechnik interferieren könnte. Es hängt allerdings immer von der konkreten Fragestellung ab, welches Abnahmesystem im speziellen Fall gewählt werden soll – eine Entscheidung, die Zuweiser mit dem entsprechenden Speziallabor vorbesprechen sollten. Dabei können sowohl Spezialröhrchen, als auch spezielle Zusätze notwendig sein – etwa, um Drogentests vornehmen zu können.

Für die Speichelsammlung seitens der Patienten haben wir am Universitätsklinikum Graz eine eigene Anleitung (Tabelle 1) entworfen, die für eine Materialgewinnung in häuslicher Umgebung auch zugeschickt werden kann und bisher zu hervorragenden Ergebnissen geführt hat.

Alternativ gibt es erweiterte Verfahren, u.a. die Verwendung von Speichelsammellösung für die Entnahme zur späteren photometrischen Bestimmung des Speichelanteils, Sammelbecher, Vakuumröhrchen für Labortests und Speichel-Quantifizierungsmaterial für die gewonnene Speichelsammellösung.

■ Auswahl der Analysenmethode

Nach Anfängen der Steroidanalytik mit radioimmunologischen Techniken in den 1970er Jahren haben sich für die sehr sensiblen Messungen – die Konzentrationen für Speichelhormone liegen im Pikomolar-Bereich! – ELISAs (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) und in einigen Laboren Massenspektrometrie (MS) durchgesetzt.

Enzyme-linked Immunosorbent Assays – ELISAs für Salivasteroide

Entsprechend der Hypothese der freien Hormone sollte die biologische Aktivität von Hormonen aufgrund ihrer freien, ungebundenen Fraktion relevantere Aussagen liefern als die gesamten, proteingebundenen Anteile [7]. Zahlreiche Anbieter für ELISAs haben sich auf ein Spektrum von Steroid- (und anderen) Hormonen spezialisiert. Vorteil ist hier die nahezu ubiquitär durchführbare Technik, bei der gezielt und spezifisch die ungebundene Fraktion der Steroidhormone in der Saliva gemessen wird, auch wenn niedrige Konzentrationen vorliegen. Eine genaue Einschätzung der Tests bezüglich Sensitivität und Spezifität (etwa monoklonale vs. polyklonale Antikörper u.a.) ist durch die klinische oder wissenschaftliche Fragestellung und ein erstes Austesten von Assays am ehesten individuell zu beantworten.

Massenspektrometrie – MS für Salivasteroide

Jüngste Entwicklungen in der Massenspektrometrie haben nicht nur Serum-Messungen von Steroiden, sondern auch Techniken für die MS-basierte Messung von Salivasteroiden gezeigt [8]. Die ungebundene Fraktion von Salivasteroiden kann mittels Massenspektrometrie sehr akkurat und spezifisch bei sehr niedrigen Konzentrationen (etwa bei Frauen und Kindern) gemessen werden. Aufgrund dieser ausgezeichneten Spezifität, Akuratesse und niedrigen Variabilität wurde die Massenspektrometrie zum Goldstandard der Steroidhormon-Messung [8]. Allerdings ist diese Technologie an eine spezielle Laborausstattung, spezifische Protokolle und Evaluierungen von gängigen Methoden gebunden.

■ Praktische Anwendungen und bisherige Studien

Besonders für Sportuntersuchungen im Gelände oder zirkadiane, von medizinischen Einrichtungen unabhängige Untersuchungen wurden Saliva-Messungen für Hormone herangezogen. Um aus der Vielfalt der Untersuchungen einige herauszugreifen, sollen im Folgenden einige wichtige Meilensteine mit Relevanz für die klinische Praxis genannt werden.

Steroide

Speichel-Kortisol hat sich bereits in zahlreichen Studien als zirkadianer Hormonparameter bewährt. Auch in der Diagnostik eines Cushing-Syndroms ist die spätabendliche Sammlung von Speichelkortisol der Messung von freiem Harnkortisol überlegen [9] und wurde entsprechend in die ESE-Guidelines aufgenommen.

Interessanterweise fand sich in einer prospektiven Kohortenstudie, der Whitehall II-Studie aus Großbritannien, bei 3270 Frauen und Männern im Alter von 60,9 Jahren bei einem erhöhten Abendkortisol eine signifikant erhöhte Diabetesneigung (Odds ratio 1,18; 95 % CI, 1,01–1,37) [10]. Dies wurde auf einen Zusammenhang mit psychosozialen Stressfaktoren zurückgeführt, die das Risiko für Typ-2-Diabetes über eine Stimulation der HPA-Achse ansteigen lassen [11].

Ebenso wiesen Personen mit veränderter Kortisol-Tagesrhythmik über Salivaproben eine erhöhte Anfälligkeit für Herz-Kreislauf-Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität auf [12].

In einer eigenen rezenten Kohortenstudie zu Schlafrhythmus und Stress (BioPersMed-Kohorte Graz, unpublizierte Daten) war niedriges Saliva-Kortisol morgens mit verminderter Schlafqualität und Einschlafdauer besonders bei Männern assoziiert und stellt dadurch einen möglichen nichtinvasiven Biomarker für Schlafqualität und damit ebenfalls der Stressbelastung dar.

Speichel-Testosteron

Androgene sind ein spezielles Anwendungsgebiet der Saliva-Diagnostik, u.a. bei Verdacht auf erhöhte Androgene bei Frauen. So konnten wir aktuell beim polycystischen Ovar-Syndrom (Trias aus Oligo-/Anovulation, Hyperandrogenämie/Hirsutismus, polycystischen Ovarien) sowohl signifikant erhöhtes Speicher-Testosteron, also auch Speichel-Androstendion nachweisen, wobei die Ratio aus Testosteron und Androstendion hochsignifikant mit einer schwereren metabolischen Beeinträchtigung (u.a. gestörte Glukosetoleranz, Adipositas, Oligo-/Anovulation) der PCOS-Patientinnen verbunden war [8].

Auch beim Sport und anderen Wettbewerbssituationen steigt Testosteron in der Saliva bei Männern und Frauen (!) an [13], was über Speichelproben nichtinvasiv rasch nachgewiesen werden kann. Ebenso kann die Verwendung von Dopingmitteln oder das Monitoring von Supplementationsbehandlungen mittels Saliva-Steroiden, z. B. Testosteron, leicht nachgewiesen werden [14] und eröffnet damit ein weiteres Arbeitsfeld für Steroidanalysen aus der Saliva.

Andere Hormone

Wichtig in der Forschung des sympathischen Nervensystems sind u.a. die Alpha-Amylase aus dem Speichel und Chromogranin A, die beide als nicht-invasive Marker der Sympathikus-Aktivität verwendet werden [15], weil damit u.a. ein Anstieg des Adrenalins nach dem Sport nachgewiesen werden kann.

Wie bereits beschrieben, gibt es Hinweise auf ein physiologisches Opioid namens Opiorphin in der Saliva, das im enkephalinergen Signalweg ähnliche analgetische Eigenschaften wie Morphin bei chemischen oder mechanischen Schmerzen hat und möglicherweise emotional modulierend wirken kann [1].

■ Interessenkonflikt

Die Autorinnen haben keine Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Wisner A, Dufour E, Messaoudi M, Nejd A, et al. Human Opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways. *PNAS* 2006; 103: 17979–84.
2. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219–31.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
4. Gröschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 1759–69.
5. Büttler RM, Peper JS, Crone EA, Lentjes EGW, Blankenstein MA, Heijboer AC. Reference values for salivary testosterone in adolescent boys and girls determined using Isotope-Dilution Liquid-Chromatography Tandem Mass Spectrometry (ID-LC-MS/MS). *Clin Chim Acta* 2016; 456: 15–8.
6. Wood P. Salivary steroid assays – research or routine? *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 183–96.
7. Hahn S, Kuehnelt W, Tan S, Kramer K, Schmidt M, Roesler S, et al. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 202–7.
8. Münzker J, Lindheim L, Adaway J, Trummer C, et al. High salivary testosterone to androstenedione (T/A4) ratio and adverse metabolic phenotypes in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016 Dec 31; in press.
9. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, et al. Late-night salivary cortisol has a

better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2045–51.
- 10. Hackett RA, Kivimäki M, Kumari M, Steptoe A. Diurnal cortisol patterns, future diabetes, and impaired glucose metabolism in the Whitehall II Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 619–25.
- 11. Pouwer F, Kupper N, Adriaanse MC. Does emotional stress cause type 2 diabetes mellitus? A review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Discov Med* 2010; 9: 112–8.
- 12. Ronaldson A, Kidd T, Poole L, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Diurnal cortisol rhythm is associated with adverse cardiac events and

■ Relevanz für die Praxis

Speichelanalysen zu Hormonen, insbesondere Steroiden, haben sich in den letzten Jahren technisch weiterentwickelt. Ihr Vorteil liegt in der einfachen Materialgewinnung auch außerhalb medizinischer Einrichtungen. Analysen und Interpretation sollten mit dem Labor vorab besprochen werden. In Zukunft werden Saliva-Analysen deutlich zunehmen, auch das Analysenspektrum könnte sich noch wesentlich erweitern.

Mag. rer. nat. Julia Münzker, PhD, MSc

Biologiestudium mit Spezialisierung auf Anthropologie an der Universität Wien (2005–2011). Dissertation (PhD Studium) an der Medizinischen Universität Graz (2011–2015). Masterstudium Klinische Embryologie an der Karl-Franzens-Universität Graz (2013–2015). Seit Abschluss der Dissertation als Postdoctoral Fellow an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie an der Medizinischen Universität Graz tätig.



Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch

Studium der Medizin und Philosophie an der Karl-Franzens-Universität Graz. Dissertation „Hypophysäre Hormonachsen bei Akromegalie“ 1987. Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechsel sowie Nuklearmedizin.

Habilitation 2001, Professur für Endokrinologie und Osteologie an der Medizinischen Universität Graz 2011, stv. Abteilungsleiterin der Klin. Abt. Endokrinologie und Diabetologie seit 2008, Leitung des Endokrinologie-Labors seit 1998, Leiterin der Endokrinologie-Laborplattform seit 2013. Vizedekanin für Doktoratsstudien bis 2011, Leitung PhD Faculty AMBRA seit 2016, stv. für FWF-Doktorats-Kolleg MOLIN seit 2016. Leitung des K-Projektes BioPersMed 2010–2015, zahlreiche Forschungsprojekte.

Präsidentin der Dt. Ges. für Osteologie (DGO) seit 2015, Vorstandsmitglied der ECTS (European Calcified Tissue Society) seit 2015, Vorstandsmitglied der ESE (European Society of Endocrinology) und Co-Editorin des *Journal for Bone and Mineral Research* seit 2016.

Forschungsinteressen: Energie- und Knochenstoffwechsel und Fertilität und deren biologische Interaktionen mit translationellem Ansatz von Molekularbiologie und Zellkultur, Genetik und Epidemiologie bis zu klinischen Studien. Bisher wurden über 700 Publikationen veröffentlicht, über 4500 Zitate, aktueller H-Index 35.



mortality in coronary artery bypass patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3676–82.

13. Maya J, Marquez P, Peñailillo L, Contreras-Ferrat A, et al. Salivary biomarker responses to two final matches in women's professional football. *J Sports Sci Med* 2016; 15: 365–71.
14. Schönfelder M, Hofmann H, Schulz T, Engl T, et al. Potential detection of low-dose transdermal testosterone administration in blood, urine, and saliva. *Drug Test Anal* 2016; 8: 1186–96.
15. Leicht CA, Paulson TA, Goosey-Tolfrey VL, Bishop NC. Salivary alpha amylase not chromogranin A reflects sympathetic activity: exercise responses in elite male wheelchair athletes with or without cervical spinal cord injury. *Sports Med Open* 2017; 3: 1.

Der Schilddrüsenfall

Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 – Langzeitverlauf einer Fallserie aus dem Jahr 2010

G. Zettinig¹, K. Rudolph¹, B. Schmoll^{1,2}, I. P. Schenk^{1,3}, C. Tugendsam¹, I. Wimmer^{1,4}, W. Buchinger⁵, M. Krebs^{1,6}

Aus der ¹Schilddrüsenpraxis Josefstadt, Wien, ²Institut für Nuklearmedizin, Krankenhaus Rudolfstiftung Wien, ³Institut für Nuklearmedizin, Krankenhaus Hietzing, Wien, ⁴Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum St. Pölten, ⁵Schilddrüseninstitut Gleisdorf, ⁶Universitätsklinik für Innere Medizin III Wien

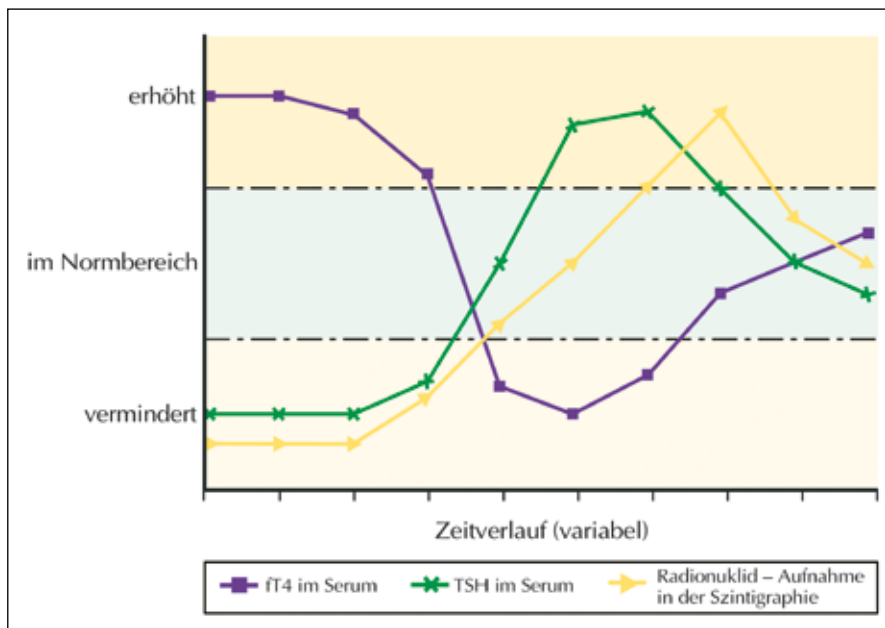


Abbildung 1: Schematischer Verlauf einer Thyreoiditis (aus [4])

Bedingt durch den hohen Jodanteil führt Amiodaron fast immer zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter: Es kommt zu einem Anstieg des fT4- und durch Hemmung der 5'-Dejodinase zu einem Absinken des fT3-Wertes. Der basale TSH-Wert ist initial erhöht und normalisiert sich später wieder bzw. fällt weiter ab. Bei fehlender Klinik ist diese Konstellation nicht behandlungspflichtig und darf nicht mit einer Hyperthyreose verwechselt werden. Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion unter Amiodarontherapie ist neben der Klinik das freie bzw. totale T3.

Bei 15–20 % der Patienten, die mit Amiodaron behandelt werden, tritt eine Amiodaron-induzierte Thyreoiditis auf: Bei der seltenen Amiodaron-induzierten Thyreoiditis Typ 1 (AIT 1) kommt es in

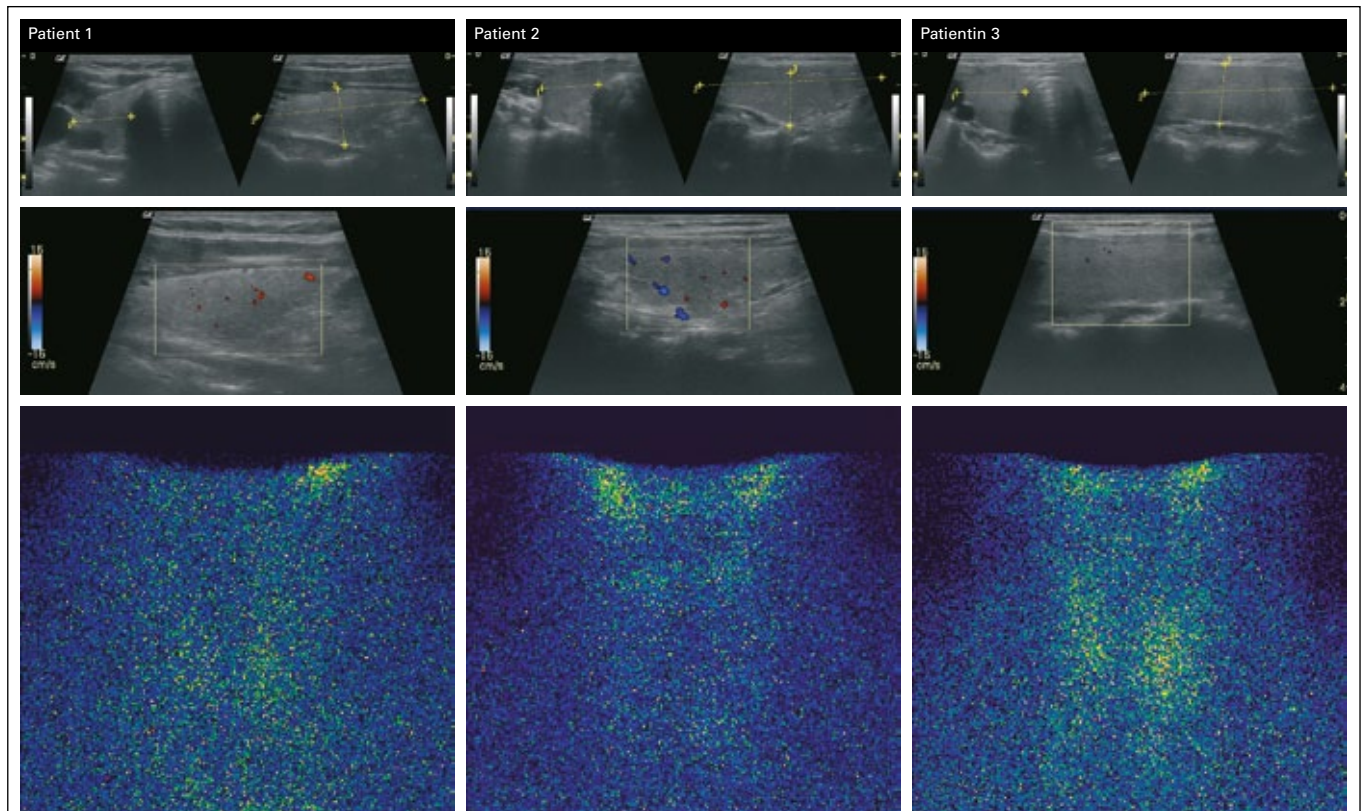


Abbildung 2: Die Ultraschall- und Szintigrafiebilder der Patienten

der vorgeschädigten Schilddrüse durch den hohen Jodgehalt zu vermehrter Hormonproduktion.

Die Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 (AIT 2) ist wesentlich häufiger: In der morphologisch prinzipiell unauffälligen Schilddrüse führt Amiodaron zu einer destruierenden Thyreoiditis mit einer transienten, durch Zellzerfall ausgelösten Überfunktion, die oft Monate andauern und sehr ausgeprägt sein kann. Wie bei jeder anderen Thyreoiditis kommt es dann zur Unterfunktion (Abb. 1). Glukokortikoide sind die Therapie der Wahl in der hyperthyreoten Phase der Amiodaron-induzierten Thyreoiditis Typ 2 [1–4].

Wir stellen hier drei Patienten vor, bei denen vor sieben Jahren eine Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 diagnostiziert wurde und berichten über den Langzeitverlauf: Im Jahr 2010 wurden in der Schilddrüsenpraxis Josefstadt bei drei von 1500 Erst-Patienten eine AIT2 diagnostiziert. Alle drei Patienten wurden aufgrund höhergradiger kardiovaskulärer Erkrankungen seit drei Jahren mit Amiodaron behandelt. Bei der Erstvorstellung in unserer Spezial-Praxis zeigte sich bei allen eine manifest hyperthyreote Funktion. Bei zweien wurde zuvor auswärts eine hochdosierte Thiamazol-Therapie eingeleitet. Trotz Steigerung der Thiamazol-Dosis auf auswärts bis zu 120 mg tgl. kam es bei diesen Patienten zu einem weiteren Anstieg von fT4 und fT3. Bei Erstvorstellung bei uns zeigten sich folgende Schilddrüsenhormonwerte: fT4 3,1–7,8 ng/dl (normal bis 1,85), fT3 7,8–9,5 pg/ml (normal bis 4,2), Thiamazol seit 3 bzw. 4 Wochen.

Alle drei Patienten zeigten die typischen Charakteristika einer AIT2 (Sonogramm ohne Herdbefunde, nahezu echonormales Parenchym, dopplersonographisch verminderte Perfusion, fast vollständig blockierter Tc99m-Uptake im Szintigramm). Bereits eine Woche nach Einleiten einer Kortisontherapie (initial 50 mg Aprednisolon) kam es bei allen drei Patienten zu einer Normalisierung der freien Schilddrüsenhormone, dokumentiert durch einen fT3-Wert im Normbereich. Bei zwei der drei Patienten entwickelte sich drei Monate später eine permanent therapiepflichtige Hypothyreose, die bis heute mit Levothyroxin behandelt wird (Abb. 2, Tabelle 1–8).

Bei allen drei vorgestellten Patienten wurde Amiodaron bei Auftreten der Hyperthyreose abgesetzt. Bei schwer herzkranken Patienten kann dieser Schritt die Situation möglicherweise verschlimmern, da der schützende Effekt von Amiodaron

Tabelle 1: Patientencharakteristika im Überblick bei der Erstvorstellung im Jahre 2010

Patient 1: 62 a, männlich

Amiodaron seit 2006.

Schilddrüsenanamnese:

11/2007 TSH 2,73, sonst keine Schilddrüsen-Kontrollen.

8/2007 fT4 5,51 ng/dl, fT3 7,23 pg/ml.

Daraufhin Sedacoron abgesetzt, stationäre Aufnahme wegen Vorhofflimmern, dort Beginn mit Thiamazol. Steigerung auf Thiamazol bis 20 mg 2-2-2, fT4 Werte 7–8 ng/dl über Wochen

Frühere Erkrankungen: VH-Flimmern

Medikamente: Propranolol, Olmesartan, Amlodipin, ASS, Simvastatin, Tamsulosin, Enoxaparin

Leitsymptom: Vorhofflimmern

Patient 2: 67 a, männlich

Amiodaron seit mehreren Jahren.

Schilddrüsenanamnese:

11/09 TSH 3,71, fT4 1,31, fT3 3,15; auch zuvor Schilddrüsenfunktion regelrecht.

6/10 TSH 0,19, fT4 2,09, TT3 1,10

8/10 TSH < 0,001, fT4 4,56, fT3 7,28 Daraufhin Amiodaron abgesetzt.

Frühere Erkrankungen: Dilatative CMP, hochgradig reduzierte links-ventrikuläre Funktion. St. p. ventrikuläre Tachykardien unter Beta-blocker. Diabetes mellitus.

Medikamente: Enalapril, ASS, Simvastatin, Glucalid, Pantoprazol, Triazolam, Cholecalciferol, Folsäure, Vitamin-B-Komplexe, Coenzym Q 10

Leitsymptom: Gewichtsabnahme 3 kg in den letzten 6 Monaten

Patientin 3: 47 a, weiblich

Amiodaron seit 2007, 2/07 Defibrillator-Implantation

Schilddrüsenanamnese:

Bis 5/10 regelrechte Schilddrüsenfunktion mit hochnormalem TSH.

9/10 TSH 0,08, fT4 6,79, TT3 2,58, daraufhin Absetzen von Amiodaron

Beginn mit Thiamazol 20 mg 1-0-1, zusätzlich Concor 5 mg tgl.

Frühere Erkrankungen: Neurotuberkulose 2001 mit Erblindung des rechten Auges 2002

Weitere Medikamente: Omega-3-Fettsäuren, Leberschutzkapseln

Leitsymptom: Tremor

Tabelle 2: Erstvorstellung der Patienten

Pat.	Thiamazol	TSH	fT4	fT3	TPO-AK	Tg-AK	TRAK	Thyreoglobulin	Aprednisolon	Thiamazol
	Bereits eingeleitet									zusätzlich
1	120 mg	0,01	4,3	6,5	0	0,7	0	99	50 mg	60 mg
2	0	0,004	3,0	4,7	10	504		6,3	50 mg	20 mg
3	40 mg	< 0,01	3,1	7,8	0	0	0,8		50 mg	20 mg

Tabelle 3: Eine Woche nach Therapiebeginn

Pat.	TSH	fT4	fT3	Aprednisolon weiter	Thiamazol weiter
1	0,01	2,6	3,3	25 mg	40 mg
2	0,001	2,4	3,0	25 mg	10 mg
3	0,004	2,6	3,8	25 mg	0

Tabelle 4: Zwei Wochen nach Therapiebeginn

Pat.	TSH	fT4	fT3	Aprednisolon weiter	Thiamazol weiter
1	0,01	2,3	3,4	25 mg	20 mg
2	0,001	1,8	2,4	12,5 mg	10 mg
3	0,04	2,6	3,8	12,5 mg	0

Tabelle 5: Vier Wochen nach Therapiebeginn

Pat.	TSH	fT4	fT3	Aprednis- lon weiter	Thia- mazol weiter	Aprednis- lon abge- setzt
1	0,01	1,7	3,6	12,5 mg	0	18 Wochen
2	0,63	0,9	2,1	5 mg	0	8 Wochen
3	0,02	1,5	2,6	5 mg	0	16 Wochen

Tabelle 7: Auftreten der permanent therapiepflichtigen Hypothyreose

Pat. 1	12 Wochen nach Erstvorstellung
Pat. 2	7 Monate nach Erstvorstellung hochnormales TSH, keine Therapie mit SD-Hormonen
Pat. 3	20 Wochen nach Erstvorstellung

(Hemmung der Umwandlung von T4 in T3 sowie eventueller T3-Antagonismus) wegfällt.

Wenn die Diagnose einer Amiodaron-induzierten Thyreoiditis Typ 2 gesichert ist und das Absetzen von Amiodaron mit hohem kardiovaskulären Risiko verbunden sein sollte, kann Amiodaron in Absprache mit dem Kardiologen unter engmaschigen Kontrollen der Schilddrüsenfunktion weiter gegeben werden [5].

Die AIT2 ist ein klinisch relevantes Krankheitsbild, das in der hyperthyreoten Phase außerhalb spezialisierter Zentren oft nicht erkannt und daher nicht adäquat behandelt wird. Diesbezüglich ist vermehrt Aufklärungsarbeit zu leisten.

Tabelle 6: Ultraschallvolumina im Zeitverlauf

Pat.	Erstvorstellung		6 Monate nach Beginn Aprednislon	
	Re.	Li.	Re.	Li.
1	11 ml	8 ml	7 ml	3 ml
2	8 ml	6 ml	7 ml	6 ml
3	12 ml	11 ml	8 ml	6 ml

Tabelle 8: Schilddrüsenparameter – Einheiten und Normalwerte

TSH	0,4–3,0	mU/l
fT4	0,8–1,85	ng/dl
fT3	1,5–4,2	pg/ml
TT3	0,6–1,81	ng/ml
TPO-Ak	< 6	IU/ml
Tg-Ak	< 4	IU/ml
TRAK	< 1,5	IU/ml
Thyreoglobulin	< 70	ng/ml

Literatur:

1. Dietlein M, Schicha H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: therapeutic recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 145–51.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240–54.
3. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 340–8.
4. Zettinig Georg, Buchinger Wolfgang. Schilddrüse – Kurz und Bündig. 3. Auflage, Verlag Krause und Pachernegg, 2014; 53–5.
5. Eskes SA, Ender E, Fliers E, Geskus R, Dullaart R, Links T, Wiersinga W. Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 499–506.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 Einheiten/ml, Injektionssuspension in [Patrone/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) {weiße, sterile Suspension}. 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung 1 ml enthält 100 Einheiten (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 100 Einheiten 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-Analogon mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code: A10A B04 Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protaminsuspension (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., Parendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande Rezept-, apothekenpflichtig Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** November 2016

Mitteilungen der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreich (APEDÖ)

Zöliakiespezifische HLA-Genotypisierung bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ I: Ist dies eine geeignete Screening-Methode?

E. Binder, S. Hofer

■ Zusammenfassung

In der rezent in *Archives of Disease in Childhood* publizierten Studie wurde an 121 österreichischen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 eine zöliakiespezifische HLA-Typisierung durchgeführt. In über 90 % der Patienten ließen sich zöliakiespezifische HLA-DQ2- und/oder DQ8-Marker nachweisen. Vergleichbare Studien aus anderen europäischen Ländern zeigen ähnliche Ergebnisse, sodass aus diesen Untersuchungen hervorgeht, dass eine HLA-Typisierung als Zöliakiescreening für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 keine Vorteile gegenüber der bisherigen – wie von der ISPAD empfohlenen – 1–2-jährlichen serologischen Testung zöliakiespezifischer Antikörper aufweist.

■ Zöliakiespezifische HLA-Genotypisierung

Die Zöliakie ist eine durch die Unverträglichkeit des Proteins Gluten hervorgerufene Erkrankung, welche gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I (DM1) auftritt und mit dem Vorhandensein bestimmter HLA-Marker – HLA DQ2 und/oder HLA DQ8 – assoziiert ist. Zöliakie- und diabetes-spezifische HLA-Marker sind auf benachbarten Genloci lokalisiert – wohl ein Grund für die erhöhte genetische Prädisposition einer Zöliakie bei Patienten mit DM1. In 30–40 % der kaukasischen Bevölkerung können HLA DQ2 und/oder HLA DQ8 nachweisen werden, wobei nur 1 % der Gesamtbevölkerung tatsächlich an der glutensensitiven Enteropathie erkrankt – daraus lässt sich ableiten, dass das alleinige Vorhandensein der Risikohaplotypen nicht zwingend zur Manifestation einer Zöliakie führen muss.

Die Prävalenz der Zöliakie in der gesamten altersunabhängigen Population liegt bei 0,3 % bis 1 %, während sie bei Menschen mit Diabetes auf 1,6 % bis 16,4 % bei Kindern und 6 % bei Erwachsenen ansteigt. Diese Zahlen variieren je nach Land von 6,2 % in Schweden, 8,4 % in Australien, bis zu 10 % nach den Erhebungen der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) und sogar 12 %, wie für Europa von der ESPHAGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) angegeben.

Mit dem Wissen der hohen Assoziation von Zöliakie und DM1 und der Tatsache, dass bei einer Risikogruppe wie Typ-1-Diabetikern die klassischen klinischen Symptome einer Zöliakie meist fehlen, wird von pädiatrischen Endokrinologen und Diabetologen (ISPAD) ein jährliches Screening auf zöliakiespezifische Antikörper (Gewebsstranglutaminase-IgA [tTGA]

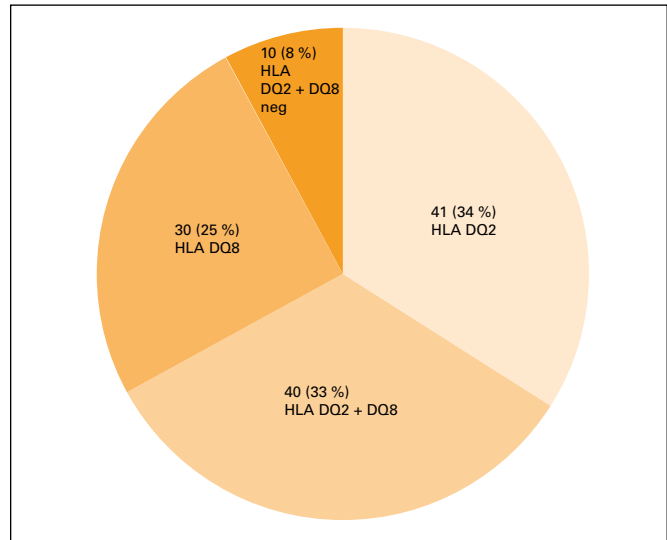


Abbildung 1: Verteilung der HLA-DQ2- und DQ8-Phänotypen in 121 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I

und/oder Endomysium [EMA]) empfohlen. Im Gegensatz dazu schlagen die neuen Guidelines der ESPHAGAN eine serologische Abklärung nur bei vorherigem Nachweis einer genetischen Prädisposition (HLA DQ2 und/oder HLA DQ8) vor.

In der hier vorgestellten Studie wurde ein Kollektiv von pädiatrischen Patienten mit DM1 einer zöliakiespezifischen HLA-Typisierung unterzogen, um zu verifizieren, ob diese Methode für die Risikogruppe der DM1-Patienten ein geeignetes Screeningverfahren darstellt. 121 Patienten (5–22 Jahre, 52 % männlich, mittleres Alter 13,3 Jahre [SD 3,9], mittleres Alter bei Diagnosestellung 7,4 Jahre [SD 3,8] und mittlere Diabetesdauer von 5,9 [SD 3,3]) der pädiatrischen Diabetesambulanzen der Universitätskliniken Innsbruck und Graz wurden von August 2014 bis April 2015 im Rahmen der Routinekontrollen serologisch und genetisch gescreent. Über 90 % aller untersuchten Patienten (111/92 %) zeigten zöliakiespezifische HLA-Genotypen, deren spezifische Verteilung in Abbildung 1 dargestellt wird.

In der weiteren Aufarbeitung zeigten 17 % (20 Patienten) positive zöliakiespezifische Antikörper (tTGA und/oder EMA). Nur bei 3 Patienten (2 %) wurde eine Zöliakie bioptisch gesichert diagnostiziert.

Im Rahmen dieser ausführlichen Screeninguntersuchungen haben weniger als 10 % der untersuchten Patienten mit DM1 eine negative Konstellation der zöliakiespezifischen HLA-Ri-

siko-Genotypen. Damit profitiert ein nur sehr geringer Anteil der Patienten von dieser Screeningmethode, während bei der Mehrheit der Diabetespatienten ISPAD-Leitlinien-konform ein 1–2-jährliches serologisches Antikörperscreening notwendig bleibt.

In Anbetracht der hohen Rate an zöliakiespezifischen HLA-Markern und der damit verbundenen Notwendigkeit weiterer regelmäßiger serologischer Screeningmethoden kann zumindest für die diabetische Population kein ökonomischer Benefit errechnet werden. Vergleichende Berechnungen und Untersuchungen in den Niederlanden und Schottland untermauern diese Berechnungen.

Zudem ist gerade in kleineren Spitälern die Verfügbarkeit genetischer Tests nicht lückenlos gegeben, sodass die Versendung von Proben einen zusätzlichen Arbeits- und Kostenaufwand und eine erschwerte praktische Umsetzung bedeuten.

Neben pekuniären Überlegungen sind psychologische Aspekte auf individueller Ebene zu berücksichtigen. Das Wissen über das Vorliegen einer nachgewiesenen genetischen Prädisposition und eines höheren Risikos, neben DM1 eine weitere Autoimmunerkrankung zu bekommen, kann zu zusätzlichen Sorgen und psychischer Belastung führen, während nur einzelnen Patienten mit negativem HLA-Typisierungsergebnis weitere Screeninguntersuchungen erspart bleiben.

Vergleichbare Untersuchungen aus weiteren europäischen Ländern wie Schottland und den Niederlanden kommen zu

ähnlichen Ergebnissen, sodass in Zusammenschau der bisherigen Literatur und Datenlage ein nochmaliges Überdenken der vorliegenden Zöliakie-Screeningguidelines notwendig erscheint. Ein eindeutiger Benefit der HLA-Typisierung gegenüber der jährlich/alle zwei Jahre durchgeführten serologischen Untersuchungen von tTGA und/oder EMA ist bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nicht abzuleiten, die Endoskopie zur bioptischen Sicherung der Diagnose Zöliakie bleibt vorerst notwendig.

Weiterführende Literatur:

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.

Kordonouri O, Klingensmith G, Knip Met al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Supplement 20): 270–8.

Atherton R, Ross A, Jessop F et al. Coeliac Disease in Children with Type 1 Diabetes – are current guidelines proving difficult to implement in practice? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 600–3.

Binder E, Loinger M, Mühlbacher A et al. Genotyping of coeliac-specific human leucocyte antigen in children with type 1 diabetes: does this screening method make sense? *Arch Dis Child* 2016; e-pub ahead of print; doi: 10.1136/archdischild-2016-311610

Pham-Short A, Donaghue KC, Amber G et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systemic Review. *Pediatrics* 2015; 136: e170–6.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Elisabeth Binder

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Innsbruck, Pädiatrie I

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-mail: elisabeth.binder@i-med.ac.at

BOT und BOT plus bei Diabetes mellitus Typ-2 – Praxis-Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie

T. Karuza, R. Mihaljevic

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) steht eine individuell optimale Blutzuckereinstellung bei möglichst geringem Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahmen im Zentrum. Dieses Therapieziel kann durch rechtzeitige Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) und eine bedarfsgerechte Intensivierung (BOT plus) in vielen Fällen erreicht werden. Für beide Strategien stehen nun von heimischen Experten erarbeitete einfache Algorithmen zur Verfügung.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine gute Blutzuckereinstellung insbesondere zur Prävention von Spätkomplikationen maßgeblich wichtig. Durch eine bereits frühzeitig begonnene Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) und eine bedarfsgerechte Erweiterung der Insulintherapie durch meistens eine Injektion des schnell wirkenden Insulins zur Hauptmahlzeit (BOT plus) kann das festgelegte HbA_{1c}-Ziel erreicht werden.

Diabetologische Fachgesellschaften publizieren Therapieempfehlungen auf der Grundlage klinischer Studien. Allerdings birgt rein evidenzbasiertes Vorgehen unter Alltagsbedingungen beträchtliche Herausforderungen. Dazu zählen die Komplexität verfügbarer Therapien sowie teilweise uneinheitliche und mitunter sehr allgemein formulierte Empfehlungen. Diese eröffnen dem Arzt zwar breiten Handlungsspielraum, bieten jedoch andererseits wenig konkrete Orientierungshilfen. Hier fehlt es insbesondere an einfachen Algorithmen bzw. „Kochrezepten“ für die Versorgung von T2DM-Patienten – sei es in der Praxis oder in der Diabetesambulanz.

Vor diesem Hintergrund erarbeitete ein Gruppe heimischer Experten unter dem Arbeitstitel DO IT (steht für Diabetes mellitus Typ II – Optimierung der Insulintherapie in Österreich) auf Initiati-

ve der medizinischen Abteilung von Sanofi praxistaugliche Anleitungen – quasi Kochrezepte zur Anwendung von Insulinen auf Basis aktueller Empfehlungen. Diese Therapieanleitungen richten sich vor allem an Nicht-Diabetes-Spezialisten und sollen sowohl die Initiierung einer BOT als auch die Intensivierung der Therapie mit BOTplus in der Praxis vereinfachen.

■ Insulintherapie in den Leitlinien

Die Österreichische Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien 2016, bei kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung einen HbA_{1c}-Wert zwischen 6,0 und 6,5 % anzustreben. Für die meisten Patienten wird ein HbA_{1c}-Ziel < 7,0 % für einen ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz als notwendig erachtet. Als sekundäre Zielgrößen werden Nüchternblutzuckerwerte (< 130 mg/dL, ideal < 110 mg/dL) und ein postprandiales Blutzuckerziel zwei

Stunden nach einer Mahlzeit unter 180 mg/dL genannt [1].

Eine Indikation zur Insulintherapie besteht laut ÖDG dann, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika (OAD) vorliegen [1]. Dies impliziert, dass grundsätzlich – mit Ausnahme schwerer Begleiterkrankungen oder perioperativ – alle OAD-Optionen auszuschöpfen sind.

Die amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften berücksichtigen die vorhandene Evidenz für einen erfolgreichen frühen Einsatz von Insulin im Verlauf der Therapie und führen es als Option bereits in der Zweifachkombination mit Metformin an [2].

■ Beginn einer Insulintherapie mit BOT

Die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) gilt als einfacher und leit-

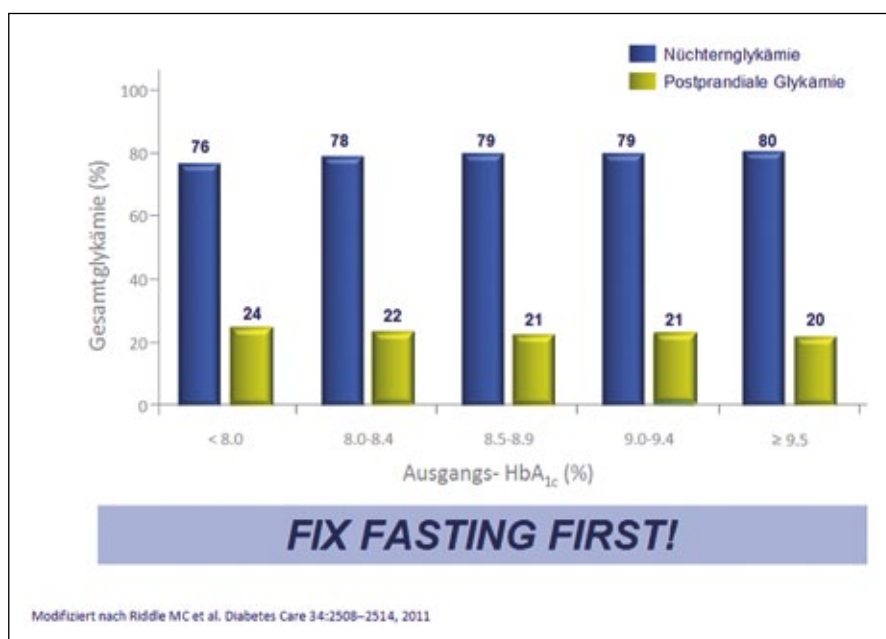


Abbildung 1: Nüchternblutzucker ist das Hauptproblem nach Versagen der oralen Therapie (mod. nach: Riddle MC et al. Diabetes Care 2011; 34: 2508–14)

BOT Therapieanleitung

NBZ²-Ziel mit dem Patienten vereinbaren: unter 130 mg/dl, ideal unter 110 mg/dl

Alle oralen Antidiabetika unverändert beibehalten
(Außer Sulfonylharnstoff: hier zumindest die abendliche Tablette auslassen!)

Mit einem **NPH⁶-Insulin (z.B. Insuman Basal[®])** starten:
1x abends vor dem Zubettgehen

Startdosis: 6  8  12  Einheiten

1x täglich **BZ-Selbstmessung**. Patient misst vor dem Frühstück

1x wöchentlich **Dosis anpassen** bis NBZ²-Werte im Bereich: 90 - 130 mg/dl

Dosisanpassung laut Tabelle:
Gemäß dem **niedrigsten Wert** der **letzten 3 aufeinanderfolgenden Tage**

NBZ ² (mg/dl)	< 70	70-90	90-110	110-130	> 130
Änderung der Insulindosis (U)	- 2 sofort	- 2	OK	OK	+ 2

(maximale Insuman Basal[®]-Tagesdosis in Units: 50% vom KG)

Umstellen auf Toujeo[®]

Regeltext: Für Patientinnen mit Diabetes mellitus, wenn mit Insulinen aus dem Grünen Bereich allein bzw. in Kombination mit anderen Antidiabetika aufgrund von symptomatischen, wiederkehrenden nächtlichen Hypoglykämien eine ausreichende Therapieeinstellung nicht möglich ist.

BOTplus Therapieanleitung

BOT¹ intensivieren, wenn:
NBZ-Wert im Zielbereich (90 - 130 mg/dl), aber HbA_{1c} > 7% (> 53 mmol/l)³

Basalinsulindosis beibehalten

Orale Antidiabetika evaluieren: Sulfonylharnstoffe & Glinide absetzen, Metformin beibehalten, sofern nicht kontraindiziert

Problemmahlzeit identifizieren: 3x täglich BZ⁴ messen über 3 Tage, jeweils 2 Stunden nach Frühstück, Mittag- und Abendessen
→ Mahlzeit mit den höchsten BZ⁴-Werten = Problemmahlzeit⁵
Alternativ: anamnестische Erhebung

Start mit Apidra[®]: 4 Einheiten zur Problemmahlzeit (**kein** Spritz-Ess-Abstand)
BZ-Zielbereich (2 Stunden nach Problemmahlzeit): 100 - 180 mg/dl

Apidra[®]-Dosis evaluieren:
1 x täglich BZ messen über 3 Tage, 2 Stunden nach der Problemmahlzeit

Nach ca. 1 Woche **Apidra[®]-Dosis anpassen**.
Falls 3 Werte über 180 mg/dl: + 2 Einheiten
Falls 1 Wert unter 100 mg/dl: - 2 Einheiten

Wenn HbA_{1c} trotzdem nicht im Zielbereich:
Diesen Patienten an ein Diabeteszentrum überweisen

1 BOT = Basal unterstützte Orale Therapie | 2 NBZ = Nüchternblutzucker | 3 Sofern nicht ein anderes HbA_{1c} Ziel vereinbart | 4 BZ = Blutzucker | 5 Zur Bestimmung der Problemmahlzeit wird der Titrationsblock Finden der Problemmahlzeit (Apidra BOTplus) empfohlen | 6 NPH = Neutral Protamin Hagedorn

Abbildung 2: BOT-Therapieanleitung

Abbildung 3: BOTplus-Therapieanleitung

linienkonformer Einstieg in die Insulintherapie. Als Startdosis empfiehlt die Expertengruppe 6, 8 oder 12 Einheiten Basalinsulin je nach Körpergewicht, wobei die Titration der Insulindosierung anhand der Nüchternblutzuckerwerte (NBZ) erfolgen soll. Die BOT beruht auf der Erkenntnis, dass nach Versagen oraler Antidiabetika primär der NBZ für den pathologisch hohen HbA_{1c}-Wert verantwortlich ist – nämlich in einem Ausmaß von etwa 80 Prozent [2]. Es erscheint daher als logische Konsequenz, den NBZ zunächst durch Gabe eines Basalinsulins zu senken (Fast Fingering First) (Abbildung 1).

Mit der Entwicklung des Basalinsulinanaloges Insulin glargin (Lantus[®]) wurde erstmals das Treat-to-Target-Prinzip [3] mit signifikant weniger Hypoglykämien als unter NPH-Insulinen ermöglicht. Treat-to-Target umfasst folgende Bausteine:

- Vereinbarung eines individuellen NBZ-Zieles
- Verabreichung eines Basalinsulins (zusätzlich zur OAD-Medikation)

- Regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle
- Selbständige Basalinsulin-Dosisanpassung seitens des Patienten auf Basis des gemessenen NBZ-Wertes

Der von den DO-IT-Experten erarbeitete einfache Algorithmus zur Einleitung einer BOT ist in der Abbildung 2 dargestellt. Auf der Grundlage der geltenden Erstattungsregeln sollten zunächst NPH-Insuline zum Einsatz kommen. In vielen Fällen ist jedoch eine Zielerreichung damit nicht möglich, u.a. aufgrund von gehäuften nächtlichen Hypoglykämien und ausgeprägter intra- und interindividueller Variabilität des Blutzuckerverlaufs sowie kürzerer Wirkdauer.

■ Intensivierung der BOT: BOT plus

Bei vielen Patienten mit T2DM ist im Laufe der Krankheitsprogression eine BOT alleine nicht mehr ausreichend. Dies ist daran erkennbar, dass der NBZ zwar im Zielbereich bleibt, aber sich der

HbA_{1c} verschlechtert und über dem individuellen Zielbereich (meistens mit 7,0 % definiert) liegt. Um das individuelle HbA_{1c}-Ziel zu erreichen, müssen beide sekundären Richtgrößen Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker entsprechend angepasst werden. Der postprandiale Blutzucker trägt wesentlich zur Hyperglykämie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes – vor allem bei verhältnismäßig niedrigem HbA_{1c} (zwischen 7 und 8 %) – bei [4]. In diesen Fällen kann mit einer stufenweisen Zugabe eines rasch und kurz wirksamen Insulins wie z. B. Insulin Glulisin (Apidra[®]) auf einfache und individuelle Weise eine verbesserte Blutzuckereinstellung erreicht werden [5]. Zunächst reicht meist eine einmalige prandiale Injektion zur täglichen Hauptmahlzeit aus. Diese sogenannte BOT-plus-Strategie (Abbildung 3) ist gut verträglich und mit einer signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes, niedrigen Hypoglykämieraten und limitierter Gewichtszunahme verbunden und beispielsweise deutlich vorteilhaft im Vergleich zu zweimal täglichen Mischinsulingaben [6].

■ Fazit

Ziel einer personalisierten Insulintherapie ist es, das physiologische Insulinsekretionsmuster so gut wie möglich zu imitieren. Außerdem ist ein einfaches Therapieschema, welches den Patienten in seinem Alltag nicht limitiert, besonders wichtig für eine hohe Therapieadhärenz. Im Rahmen der BOT und BOTplus mit Insulinanaloga werden der Nüchternblutzucker und der postprandiale Blutzucker separat nach individuellen Werten angepasst. So ermöglicht BOTplus eine flexible Lebensführung mit der Möglichkeit, Mahlzeiten zu ver-

schieben oder auszulassen, beliebig Bewegungseinheiten einzusetzen und im Allgemeinen die Insulintherapie an den Patienten anzupassen und nicht umgekehrt.

Literatur:

1. Clodi M et al. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr 2016;128 (Suppl 2): S37–S228.
2. Riddle MC et al. Challenging the „Monnier Concept“: high basal not post-prandial glucose dominates hyperglycaemic exposure over a wide range of HbA1c on oral therapy and contributes significantly even after addition of basal insulin [abstract]. Diabetologia 2010; 53 (Suppl 1): S399.
3. Riddle MC et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 3080–6.
4. Monnier L et al. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglyce-

mia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003; 26: 881–5.

5. Owens DR et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month „proof-of-concept“ study. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 1020–7.

6. Riddle MC et al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 396–402.

Korrespondenzadresse:

Mag. pharm. Tvrko Karuza
Sanofi-Aventis GmbH Österreich
A-1220 Wien,
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-mail: Tvrko.Karuza@sanofi.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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.

Victoza® (Liraglutid) mit 1. März 2017 im Gelben Bereich (RE1) des Erstattungskodex

Der GLP-1-Rezeptoragonist Victoza® (Liraglutid) ist mit 1. März 2017 im Gelben Bereich (RE1) des Erstattungskodex gelistet [1]. Der Zugang von Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer Therapie mit Victoza® wird dadurch deutlich vereinfacht.

Um eine Erstattung von Victoza® aus der Gelben Box kann unter folgenden Kriterien angesucht werden:

- Bei Patienten mit Diabetes Typ II.
- Die Behandlung mit Liraglutid hat nur als Drittlinien-Therapie nach Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten mit kostengünstigeren, oralen Erst- und Zweitlinientherapien aus dem EKO im Grünen und Gelben Bereich (ATC-Codes A10BA02, A10BB, A10BX02, A10BD, A10BG, A10BH, A10BK) zu erfolgen.
- Die Therapie darf nur ab einem HbA1c-Wert von 8,0 % begonnen werden.
- Die Behandlung darf nur ab einem Body-Mass-Index von 30 kg/m² begonnen werden.
- Erstverordnung nur durch Fachärzte für Innere Medizin mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung oder durch spezialisierte Zentren.
- Angabe von Ausgangsgewicht, -BMI und -HbA1c bei Therapiebeginn. Die Therapie wird nach 6 Monaten evaluiert, dabei muss eine Reduktion des



HbA1c um 1 % und eine Gewichtsreduktion um mindestens 3 kg gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn erreicht werden.

- Liraglutid darf nur in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Thiazolidindion und/oder Basalinsulin eingesetzt werden.
- Liraglutid darf nicht mit DPP-IV-Hemmern, SGLT-2-Hemmern oder Gliniden kombiniert werden.
- Liraglutid darf nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- Kein Einsatz bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.
- Liraglutid eignet sich für eine chef(kontroll)ärztliche Langzeitbeurteilung für 6 Monate (L6).
- Die Aufnahme in den EKO ist befristet und endet mit 28.02.2019.

Nach der Bekanntgabe der Ergebnisse der LEADER-Studie [2] im Juni 2016 ist die Hauptverbandsentscheidung eine weitere positive Nachricht für Victoza®. LEADER war eine von den Zulassungsbehörden vorgeschriebene kontrollierte klinische Studie mit dem Ziel, die langfristigen Auswirkungen einer Therapie mit Liraglutid zu evaluieren. Die Studie inkludierte 9.340 Personen mit Typ-2-Diabetes (darunter 119 Patientinnen und Patienten aus Österreich) und ergab für Liraglutid, zusätzlich zu einer anti-diabetischen und kardiovaskulären Mul-

timedikation nach aktuellem Standard („Standard of care“), eine signifikante Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) um 13 %, eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen um 22 % sowie eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 15 % im Vergleich zur Kontrollgruppe; renale Ereignisse waren signifikant um 22 % reduziert [2].

Victoza® (Liraglutid) ist für die Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zugelassen. Die Ergebnisse der LEADER-Studie sind derzeit nicht in der Fachinformation [3] enthalten.

Literatur:

1. www.erstattungskodex.at
2. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
3. Victoza® Fachinformation: Stand 09/2016

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:



Sigrid Rapatz
(Product Manager Diabetes)
Dr. Albert Brugger
(Medical Affairs Manager Diabetes)
Novo Nordisk Pharma GmbH
A-1220 Wien, DC Tower,
Donau-City-Straße 7
E-Mail: sirz@novonordisk.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem und gegenüberliegendem Text sowie zum Inserat auf Seite 2

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet als: Monotherapie: Bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen ungeeignet ist und eine Diät sowie körperliche Aktivität allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Kombinationstherapie: In Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 09/2016
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. Victoza® ist eine eingetragene Marke 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

LEADER-Studie mit Liraglutid (Victoza®): Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie zeigt Senkung der Sterblichkeit

Als erstes inkretinbasiertes Antidiabetikum erreichte der GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid in einer Outcome-Studie eine signifikante Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen.

Bei der LEADER-Studie (Liraglutide Effect and Action in Diabetes – Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [1] handelt es sich um eine Studie zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit, wie sie von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für alle neu zugelassenen Antidiabetika seit 2008 gefordert wird [2]. Nachdem alle bisher mit DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten durchgeführten kardiovaskulären Outcome-Studien (EXAMINE mit Alogliptin, SAVOR-TIMI 53 mit Saxagliptin, TECOS mit Sitagliptin und ELIXA mit Lixisenatid) die kardiovaskuläre Sicherheit der untersuchten Substanzen, aber keinen kardiovaskulären Benefit aufzeigen konnten [3], liegt mit LEADER zum ersten Mal der Beleg vor, dass eine inkretinbasierte Therapie, zusätzlich zu einer umfassenden antidiabetischen und kardiovaskulären Multimedikation, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle reduziert.

Liraglutid zusätzlich zu „Standard of care“

LEADER inkludierte 9.340 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko, wobei etwa 80 % eine vorbestehende manifeste Atherosklerose (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Vorgeschichte) hatten. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert betrug 8,7 %, das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn 92 kg. Die Patienten erhielten randomisiert zusätzlich zu ihrer bestehenden Standardtherapie entweder Liraglutid 1,8 mg/Tag bzw. die maximal tolerierte Dosis oder Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Kombination von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall

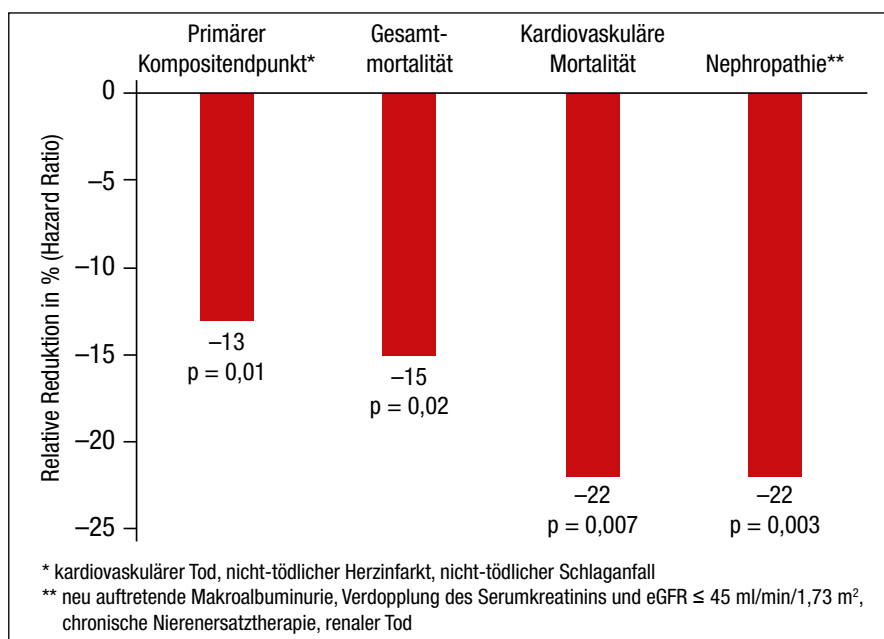


Abbildung 1: Mit Liraglutid wurde gegenüber Placebo das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Ereignisse reduziert sowie die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität gesenkt.

definiert. Zu den weiteren Endpunkten zählten Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und mikrovaskuläre Endpunkte betreffend Nieren und Augen.

Gesamtmortalität signifikant um 15 % reduziert

Im Beobachtungszeitraum von median 3,8 Jahren trat der primäre Endpunkt bei den Patienten, die Liraglutid erhalten hatten, im Vergleich zu Placebo um 13 % seltener auf (Abbildung 1), wobei das Risiko für jede einzelne Komponente des kombinierten Endpunktes niedriger war. Insbesondere wurden die kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit durch die Behandlung mit Liraglutid versus Placebo um 22 % und die Gesamtmortalität um 15 % signifikant vermindert. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz waren unter einer Behandlung mit Liraglutid nicht-signifikant seltener notwendig. Komplikationen des Pankreas (Pankreatitis, Pankreaskarzinom) waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig.

Unter den mikrovaskulären Komplikationen waren renale Ereignisse (neu auftretende Makroalbuminurie, Verdopplung des Serumkreatinins und Abfall der eGFR auf ≤ 45 ml/min/1,73 m², chronische Nierenersatztherapie oder renaler Tod) signifikant um 22 % reduziert (Abb. 1), wobei vor allem die neu auftretende Makroalbuminurie im Vergleich zu Placebo reduziert war.

Legt man die LEADER-Ergebnisse auf die Praxis um, so bedeutet dies, dass 66 Patienten über 3 Jahre mit Liraglutid behandelt werden müssten, um das Auftreten eines primären Endpunkts zu verhindern, 104 Patienten, um einen kardiovaskulär bedingten Todesfall zu verhindern, und 98 Patienten, um einen Todesfall jeglicher Ursache zu verhindern.

Fazit

In der LEADER-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und überwiegend hohem kardiovaskulärem Risiko erreichte Liraglutid eine signifikante und klinisch relevante Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, sowie der Gesamtmortalität. LEADER unterscheidet sich mit diesen Ergebnissen von allen anderen Outcome-Studien mit DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten.

Literatur:

1. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
2. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf
3. White WB, Baker WL. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies. Annu Rev Med 2016; 67: 245–60.

Fachkurzinformation gegenüberliegend

Weitere Informationen:

Dr. Albert Brugger
 (Medical Affairs Manager Diabetes)
 Novo Nordisk Pharma GmbH
 A-1220 Wien, DC Tower,
 Donau-City-Straße 7
 E-Mail: altb@novonordisk.com

AT/LEA/0217/0003

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;