

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Diabetes • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse •
Pädiatrische Endokrinologie • Adipositas • Nebenniere • Mineralstoffwechsel und Knochen •
Neuroendokrinologie • Gynäkologische Endokrinologie

Disease Management von Diabetes mellitus Typ 2 und
Hypertonie: Welche Medikation führt zum Ziel?

H. Drexel, C. Säly

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom:
Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge
aus nuklearmedizinischer Sicht

P. Malle et al.

Vorgehen bei renal bedingtem Hyperparathyroidismus

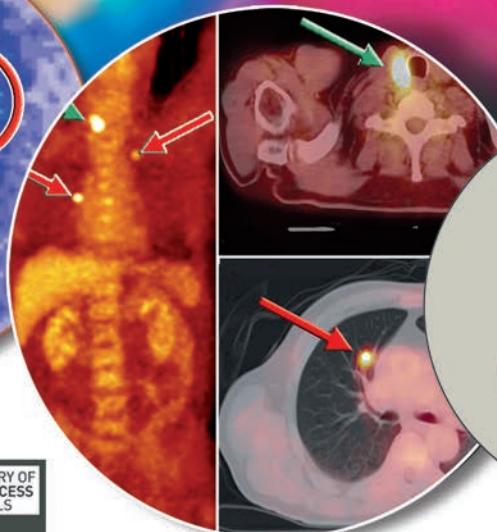
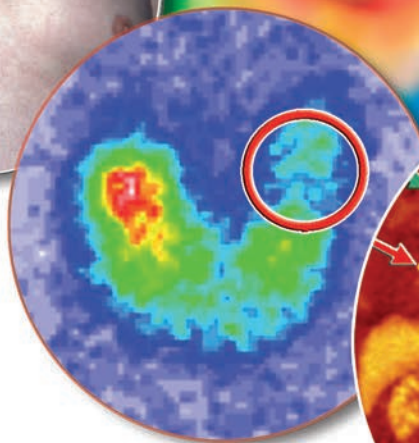
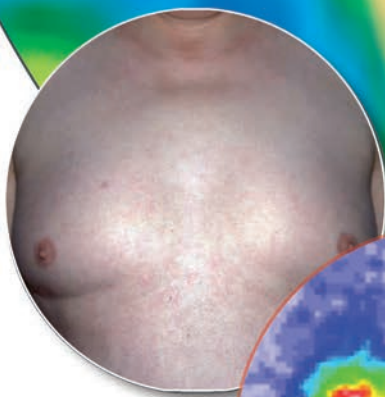
P. M. Jehle

Häufige Endokrinopathien bei Haustieren

E. Möstl

Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie

H. Mönig et al.



Offizielles Organ der

OGES

Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the

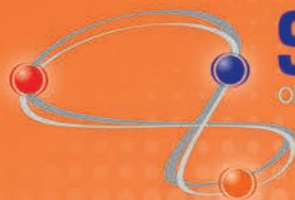
DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

www.kup.at/klinendokrinologie

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-



SEVIKAR HCT®
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

Bei essentieller Hypertonie:

3 starke Kräfte – zielgerichtet kombiniert

- Starke und schnelle Blutdrucksenkung¹
- 3 bewährte Wirkstoffe in 1 Tablette
- 9 von 10 Patienten auf Zielwert²



SEVIKAR HCT®
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

*IND kassenfrei (wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden)

1: Oparil S. et al: Triple Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. Clinical Therapeutics 2010 J4;32(7):1252-69

2: Weir MR et al: A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens. 2011 Jun;13(6):404-12.

Inhalt

Editorial	5
H. Dobnig	
DIABETES	
Disease Management von Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie: Welche Medikation führt zum Ziel?	7
H. Drexel, C. Säly	
SCHILDDRÜSE	
Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht	11
P. Malle, S. Kohlfürst, S. Matschnig, M. Sorschag, I. Gomez-Segovia, H. J. Gallowitsch, P. Lind	
MINERALSTOFFWECHSEL UND KNOCHEN	
Vorgehen bei renal bedingtem Hyperparathyroidismus	20
P. M. Jehle	
ALLGEMEINES	
Häufige Endokrinopathien bei Haustieren	26
E. Möstl	
ANDROLOGIE	
Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie	34
H. Mönig, C. Domm, J. Wegner	
RUBRIKEN	
News-Screen	40
G. Häusler, A. Ertl	
Impressum	32
Hinweise für Autoren	42

Titelbildnachweise (v. l. n. r.):

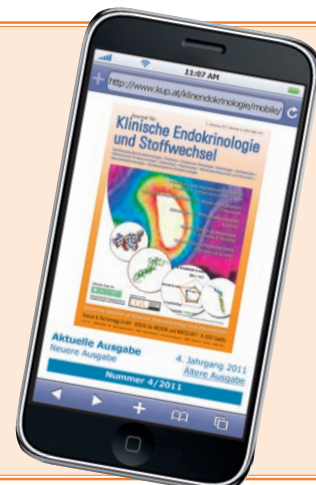
1. H. Mönig et al. Seite 34, Abbildung 1b, Echte Gynäkomastie bei Klinefelter-Syndrom (Karyotyp XXXY). Fehlende männliche Sekundärbehaarung; **2.** P. Malle et al. Seite 13, Abbildung 2b, Szintigraphische Befunde maligner Schilddrüsentumoren. Erst ab einer gewissen Größe sind Malignome im ^{99m}Tc -Pertechetat-Szintigramm als hypofunktionelle Knoten zu erkennen; **3.** P. Malle et al. Seite 16, Abbildung 3, Trotz unauffälliger posttherapeutischer ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie konnten mit der 18F-FDG-PET/CT bei einem 72-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Schilddrüsenkarzinom und ansteigendem Thyreoglobulin sowohl ein Lokalrezidiv (grüner Pfeil) als auch pulmonale Metastasen (rote Pfeile) nachgewiesen werden; **4.** E. Möstl. Seite 27, Abbildung 2, Hund mit Hyperadrenokortizismus. Auffällig waren der partielle Haarausfall an den Flanken, im Brustbereich und an der Bauchseite, die Muskelschwäche und das Hecheln des Tieres auch ohne Belastung.

Smartphone: Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/>

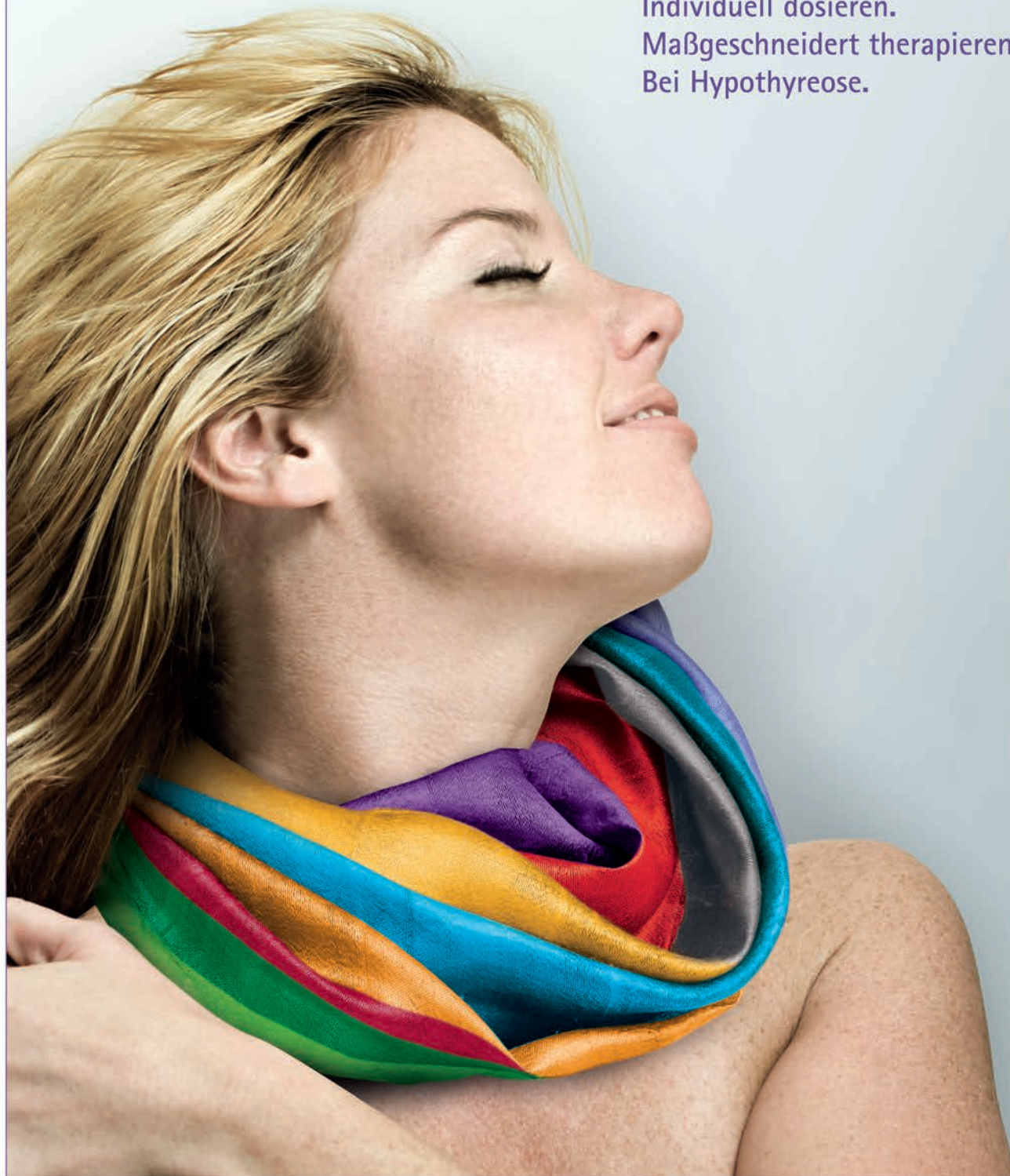
Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



Euthyrox® – Passt einfach.

Levothyroxin

Individuell dosieren.
Maßgeschneidert therapieren.
Bei Hypothyreose.



25 µg

50 µg

75 µg

88 µg

100 µg

112 µg

125 µg

137 µg

150 µg

175 µg

200 µg

EU-10/09-CMC-08-D

Fachkürzinformation siehe Seite 38

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich freue mich, Ihnen das erste Heft des neuen Jahres vorstellen zu können. Mit diesem Heft rutschen wir in das vierte Jahr des Bestehens dieses Journals und auch damit verbundene Entwicklungen gehen erfreulicherweise weiter. Wie auch andere Fachjournale von Krause und Pachernegg steht auch das *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* ab sofort in einer PDF-Vollversion zum Download und Durchstöbern zur Verfügung, diese kann unter <http://www.kup.at/cgi-bin/gratis-abo.pl> online abonniert werden. So wird nun ein für Tablet-PCs maßgeschneidertes Format angeboten. Zusätzlich gibt es für unterwegs die Möglichkeit, sich die Inhaltsverzeichnisse passend für Smartphone-Displays anzeigen zu lassen: <http://www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/> Doch nun zum vorliegenden Heft!

Der erste Artikel von **H. Drexel** geht neueren Studienergebnissen nach, die das praktische Vorgehen der Blutdruckeinstellung beim hypertonen Diabetiker betreffen. Es geht hierbei um weniger strenge Blutdruckzielwerte sowie um aktuelle Hinweise zu optimalen Kombinationen von Antihypertensiva.

Die Schilddrüse ist das endokrine Organ mit den häufigsten Tumoren. Kollegen, die in die Abklärung verdächtiger Schilddrüsenknoten involviert sind, werden den Artikel von **Malle et al.** schätzen, der einen aktuellen Abriss zum Vorgehen bei Malignomverdacht bzw. Therapie und Nachsorge einer Struma maligna darstellt.

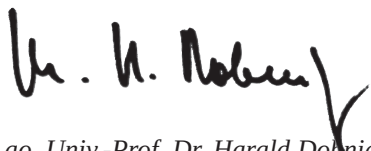
Der renale Hyperparathyroidismus und begleitende Veränderungen des Knochenmetabolismus tragen wesentlich zur hohen kardiovaskulären Sterblichkeit von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei. Die Komplexität hinter der Pathophysiologie liegt begründet in einem stürmischen nephrologisch-endokrinologischen Szenario, welches in dem Artikel von **P. M. Jehle** in angenehm verständlicher Weise dargelegt wird.

In doch zahlreichen Ausgaben dieses Journals versuchen wir ein wenig mehr als nur die „Kernendokrinologie“ abzubilden und verfolgen den Wunsch, zusätzliche Farbnuancen mit dem einen oder anderen „Artikel der besonderen Art“ einzuweben. Lange schon war es ein Anliegen, die häufigsten Endokrinopathien von Tieren, die uns umgeben, darzustellen. Kollege **E. Möstl** sei herzlich für die Übernahme dieser Aufgabe gedankt. Als Humanmediziner empfindet man Respekt beim Lesen dieser Zeilen, ist doch im Tierreich nicht nur Hormonphysiologie und -analytik anders als wir es gewöhnt sind.

Die Gynäkomastie ist ein Symptom, welches die unterschiedlichsten Krankheitsursachen haben kann, und gehört auch zu den klinischen Abklärungsentitäten, für die man beim Verfassen eines Arztbriefes gerne etwas Zeit benötigt, um an möglichst alle Differenzialdiagnosen zu denken. Der Artikel von **H. Mönig** ist nicht nur ein gelungener State-of-the-art-Beitrag, sondern beinhaltet auch noch zwei äußerst anschauliche Falldarstellungen.

Ich wünsche Ihnen beim Durchschmökern der Artikel viel Interessantes und vielleicht Lehrreiches und verbleibe

mit besten Grüßen,
Ihr



ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig



ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz
A. Giuliani, Sterzing
G. Häusler, Wien

A. Jungwirth, Salzburg
E. Knosp, Wien
M. Krebs, Wien

P. Mikosch, Klagenfurt
S. Schwarz, Innsbruck
G. Wolf, Graz



Dieses Zeichen
weist Ihnen den Weg
zum HbA_{1c}-Zielwert

**Velmetia[®]**

Sitagliptin plus Metformin

Klinische Studien zeigten:

- **Starke und dauerhafte HbA_{1c}-Senkung^{1,2}**
- **Umfassende physiologische Wirkung** auf 3 Schlüsseldefekte des Typ-2-Diabetes
- **Hypoglykämien** auf Placeboniveau und **Gewichtsverlust** unter Sitagliptin 100 mg + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin³

Setzen Sie ein Zeichen gegen Typ-2-Diabetes!

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegung plus Metformin oder Metformin und ein Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senken. Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.

dunkelgelbe Box



Fachkurzinformation siehe Seite 38

 Ihr österreichischer Partner
im Diabetesmanagement

Kwizda
Pharma

Disease Management von Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie: Welche Medikation führt zum Ziel?

H. Drexel, C. Säly

Kurzfassung: Arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus extrem häufig und beeinflusst ihre Prognose maßgeblich; vor allem wirkt sich ein erhöhter Blutdruck sehr ungünstig auf die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen aus, der häufigsten Todesursache dieser Patienten. Eine konsequente Blutdrucksenkung kann das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes deutlich reduzieren. Allerdings zeigen rezentere Studien, dass eine allzu aggressive Blutdrucksenkung auf Werte < 120 mmHg systolisch bei Diabetes-Patienten keinen Vorteil bringt. Wir schlagen einen systolischen Zielwert von 130 mmHg vor. Für die meisten Patienten mit Diabetes ist ein ACE-Hemmer bzw. ein Angiotensin-Rezeptorblocker eine gute Option für die initiale Therapie. In der Regel sind aber bei Patienten mit Diabetes Kombinationstherapien notwendig. Die Kombination

von ACE-Hemmer und Amlodipin hat sich in der ACCOMPLISH-Studie der Kombination von ACE-Hemmer und Hydrochlorothiazid hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse als überlegen gezeigt.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse

Abstract: Disease Management in Type-2 Diabetes and Hypertension: Which Medication Helps to Reach Blood Pressure Goals?

Arterial hypertension is extremely common in patients with diabetes and has a major negative impact on their prognosis. Specifically, the risk of cardiovascular events, the most important cause of death in diabetes, is strongly increased with hypertension. Adequate blood pressure control

reduces cardiovascular risk in diabetes significantly. However, recent trials show that overly aggressive blood pressure lowering to systolic values < 120 mmHg is not beneficial. We suggest a systolic blood pressure target of 130 mmHg. For most patients with diabetes an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is an adequate initial therapy. The majority of diabetic patients require combination therapy for hypertension. In the ACCOMPLISH trial, the combination of an ACE inhibitor with amlodipin was superior to the combination of ACE inhibitor plus hydrochlorothiazide with respect to the incidence of cardiovascular events. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 7–9.**

Key words: type-2 diabetes, arterial hypertension, cardiovascular events

■ Einleitung

Das Thema der Hypertonietherapie bei Diabetes wurde im Rahmen der Sitzung „Diabetes mellitus“ beim Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin 2010 in Salzburg mit dem Thema „Hypertonie – Welche Medikation führt zum Ziel?“ abgehandelt. Es galt, 3 wesentliche Fragen zu beantworten:

1. Was ist das Blutdruckziel?
2. Welche Medikation kommt infrage?
3. Welche Kombination ist zielsicher?

Unsere Antworten darauf lauten:

1. Das systolische Blutdruckziel liegt heute bei 130 mmHg und nicht darunter.
2. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten und Diuretika sind im Allgemeinen als First-line-Therapie gut geeignet.
3. Eine sehr gute Kombination ist ACE-Hemmer/Amlodipin.

■ Blutdruckziel

Die Hypertonie-Studie der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ hat die Frage des Blutdruckziels bei Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) untersucht [1]. Es wurden 2 Therapiearme gebildet (mit Zielwert 150/85 mmHg oder 180/105 mmHg). Als primäre Therapie wurde Captopril oder Atenolol verwendet. Insgesamt wurden

1148 hypertensive DM2-Patienten eingeschlossen und über 9 Jahre überwacht. Das Fazit dieser Studie war:

- Erzielter Blutdruck: 144/82 vs. 154/87 mmHg
- Drei oder mehr Antihypertensiva bei 29 % der Patienten in der intensiver therapierten Gruppe
- Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen waren:
 - 24 % weniger diabetesbezogene Endpunkte
 - 32 % weniger diabetesbezogene Todesfälle
 - 44 % weniger Schlaganfälle
 - 37 % weniger mikrovaskuläre Endpunkte

„The Lower the Better“?

In der gleichen Studie konnte gezeigt werden, dass ein fast linearer Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Diabetes-Komplikationen besteht [2]. Aus dieser Untersuchung könnte, ähnlich wie bei den LDL-Zielwerten, die These „The lower the better“ abgeleitet werden. Allerdings waren dies observationelle Daten und die Frage ist nun, ob die These „The lower the better“ auch für die Hypertonietherapie gültig ist.

Dieser Frage gingen mehrere Studien nach, die unlängst abgeschlossen wurden. In die ACCORD-Studie [3] wurden 4733 Patienten mit DM2 eingeschlossen. Bei diesen wurde nun wesentlich intensiver als zuvor in der UKPDS behandelt: Eine Standardtherapie mit einem Zielwert von < 140 mmHg systolischem Blutdruck wurde einer intensiven Therapie mit < 120 mmHg gegenübergestellt und als primärer Endpunkt eine Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall gewählt. Die Follow-up-Dauer betrug 4,7 Jahre. Das Therapieziel der Blutdrucksenkung wurde erreicht: In der Standardtherapie-Grup-

Eingelangt am 3. März 2011; angenommen nach Revision am 31. Jänner 2012

Aus dem Vivit-Forschungsinstitut, LKH Feldkirch

Korrespondenzadresse: Prim. o. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Heinz Drexel, Vivit-Forschungsinstitut, LKH Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: vivit@lkhf.at

pe wurde ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von ca. 135 mmHg erreicht, in der intensiven Gruppe ca. 120 mmHg. Enttäuschend war jedoch das klinische Ergebnis: Der kombinierte Endpunkt konnte nicht signifikant gesenkt werden. Außerdem wurden auch die Myokardinfarkte und der Tod durch kardiovaskuläre Ursache nicht gesenkt. Das Ergebnis von ACCORD zeigt also, dass eine Blutdrucksenkung auf < 120 mmHg in der gewählten Population nicht besser ist als eine etwas großzügigere Einstellung auf < 140 mmHg.

Ebenfalls 2010 wurde in der INVEST-Studie [4] untersucht, ob bei Patienten mit Hypertonie, Diabetes und KHK das Blutdruckziel einen Einfluss auf die Prognose hat. Es wurden 6400 Patienten rekrutiert und 3 Zielkategorien des Blutdrucks gebildet:

- < 130 mmHg
- 130–139 mmHg
- > 140 mmHg

Primäre Endpunkte waren Tod, Myokardinfarkt und Insult. Es handelte sich hier um eine observationelle Subgruppenanalyse. Wieder war das Ergebnis enttäuschend. Insgesamt hatte das Blutdruckziel keinen signifikanten Einfluss auf die Ereignisrate. Patienten mit der stärksten Blutdrucksenkung hatten sogar eine signifikant erhöhte Mortalität.

Das Blutdruckziel ist bisher bei Diabetes < 130/80 mmHg, bei diabetischer Nephropathie < 125/75 mmHg entsprechend nationalen [5] und internationalen [6] Guidelines. Allerdings muss betont werden, dass dieser Zielwert eigentlich nicht evidenzbasiert gewählt worden ist. Die revidierten Guidelines der ESH/ESC 2009 geben auch für Diabetes den Grenzwert < 140/90 mmHg an [7]. Auch der Grenzwert von < 125/75 mmHg wurde kritisch hinterfragt. Was ändert sich nun nach ACCORD und anderen Studien? Das Blutdruckziel sollte aus unserer Sicht nicht < 130 mmHg, sondern in etwa bei 130 mmHg liegen. Die Zahl bleibt also gleich, das Zeichen „<“ wird durch das Zeichen „=“ ersetzt.

■ Wahl der Medikation

Die zweite Frage ist nun, welche Antihypertensiva eingesetzt werden sollen. Hierzu gibt es eine neue Empfehlung der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) [5], die mit der Österreichischen Hochdruckliga abgestimmt ist.

Immer gilt, dass sich die Wahl der Antihypertensiva auch an Begleiterkrankungen orientiert, wobei Diabetes, Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt und Angina pectoris grundsätzlich für ACE-Hemmer sprechen. Bei Herzinsuffizienz gehören Betablocker aber natürlich auch zur Therapie; es wurde sogar diskutiert, ob bei Herzinsuffizienzpatienten mit arterieller Hypertonie nicht sogar besser mit einem ACE-Hemmer begonnen werden sollte. Auch bei Angina pectoris und Herzinfarkt ist ein Betablocker sehr sinnvoll, da er anti-anginös und antifibrillatorisch wirkt. Eine allfällige Verschlechterung der Glukosestoffwechselsituation, welche abhängig vom gewählten Betablocker auftreten kann, spielt offenbar für das Outcome keine wesentliche Rolle [8]. Bei Nicht-Verträglichkeit von ACE-Hemmern sind Angiotensin-Rezeptorantagonisten für die meisten Patienten die erste Wahl.

■ Zielführende Kombinationen

Die dritte Frage ist, welche Kombination bei Diabetes zusätzlich zu ACE-Hemmern zu wählen ist. Bisher wurde aufgrund der Wirkungsmechanismen postuliert, dass eine optimale Kombination ACE-Hemmer und Diuretika beinhalten sollte. Erstere bremsen das Renin-Angiotensin-System, während letztere dieses ankurbeln. Über diese theoretischen Überlegungen hinaus gibt es aber nun klare klinische Daten aus der ACCOMPLISH-Studie [9]. In der ACCOMPLISH-Studie wurden 11.500 Patienten mit arterieller Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko behandelt, wobei 60 % Patienten an DM2 litten. Die Studie ist also für DM2 sehr aussagekräftig. Es wurde eine Kombination von ACE-Hemmern/Hydrochlorothiazid einer Kombination von ACE-Hemmern/Amlodipin gegenübergestellt.

Obwohl exakt die gleiche Blutdrucksenkung erreicht wurde, war die Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist deutlich überlegen. Dies zeigte sich beim primären Endpunkt, einer Kombination von kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen Myokardinfarkten und Insulten, Reanimation nach plötzlichem Herztod und koronarer Revaskularisierung. Die absolute Risikoreduktion betrug 2,2 %, was eine „number needed to treat“ von 45 ergibt. Das Fazit ist also, dass ACE-Hemmer und Amlodipin eine sehr gute Kombination zur Hypertonietherapie bei Diabetes darstellen. In einer weiteren Auswertung der ACCOMPLISH-Studie zeigte sich, dass diese Kombination besonders bei Diabetes-Patienten mit hohem Risiko der Kombination mit Hydrochlorothiazid überlegen ist.

Bemerkt werden muss, dass viele Hypertoniepatienten mit Diabetes mit einer Zweifachkombination antihypertensiver Wirkstoffe nicht adäquat einstellbar sind. Für diese Patienten ist die Gabe weiterer antihypertensiver Wirkstoffe (Ergänzungs-/Reservemedikamente) entsprechend den aktuellen Leitlinien und ggf. die Abklärung hinsichtlich einer sekundären Hypertonie indiziert.

Die 3 eingangs gestellten Fragen können also dahingehend beantwortet werden, dass

1. das Blutdruckziel heute bei 130 mmHg liegt und nicht darunter,
2. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten und Diuretika als First-line-Therapie gut geeignet sind und
3. ACE-Hemmer und Amlodipin eine sehr gute Kombination bilden.

■ Relevanz für die Praxis

Arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus extrem häufig und bestimmt entscheidend ihre Prognose, vor allem auch hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, der häufigsten Todesursache bei diesen Patienten. Eine adäquate Blutdrucktherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus ist deshalb von größter Bedeutung.

■ Interessenkonflikt

HD erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Astra-Zeneca, Merck, Pfizer, Takeda und MSD.

CHS erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von Pfizer, MSD, Novartis, Astra-Zeneca, MSD und Genzyme.

Literatur:

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
2. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
3. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
4. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–8.
5. Österreichische Diabetes Gesellschaft. [Diabetes mellitus – guidelines for the practice. Revised and expanded 2007 edition]. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121 (Suppl 5): S1–S87.
6. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1): S11–S61.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
8. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1224–40.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.

Doz. Dr. Christoph H. Säly

Geboren 1975. 2001 Promotion zum Dr. med. univ. an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 2001–2007 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie am Akademischen Lehrkrankenhaus Feldkirch; wissenschaftliche Arbeit am VIVIT-Institut. 2007 Habilitation für das Fach Innere Medizin an der Medizinischen Universität Innsbruck. 2009 Additiv-Facharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel, seit 2010 Ausbildung zum Additiv-Facharzt für Kardiologie.



TYP-2-DIABETES-THERAPIE

DURCHBRUCH DER INSULINRESISTENZ

MIT DEM GLITAZON. EGAL OB FIX ODER FREI!

actos®
pioglitazon

Der Insulinsensitizer – freie Kombination.



competact™
pioglitazon HCl + metformin HCl

Der Insulinsensitizer – fixe Kombination.

29. Jahrestagung ACO ASSO 2012

4. - 6. Oktober

NET Neuroendokrine Tumore

Klassifikation

Diagnostik

Chirurgische Therapie

Adjuvante Therapie

Nachsorge

KONGRESSPRÄSIDENT
Univ.-Prof. Dr. Christian Scheuba

KONGRESSSEKRETÄR
Univ.-Prof. Dr. Bruno Niederle

TAGUNGsort
Kongresshaus „Michael Pacher“
Michael Pacher Straße 183
A-5360 Sankt Wolfgang

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



FACHAUSSTELLUNG
Medizinische Ausstellungs- und
Werbegesellschaft
Iris Bobal
e-mail: maw@media.co.at

ORGANISATION
Wiener Medizinische Akademie
Mag. Birgit Kamolz
e-mail: aco-asso2012@medacad.org

www.aco-asso.at/jahrestagung2012

Abstractdeadline: 1. Juni 2012

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht

P. Malle, S. Kohlfürst, S. Matschnig, M. Sorschag, I. Gomez-Segovia, H. J. Gallowitsch, P. Lind

Kurzfassung: Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste Neoplasie der endokrinen Organe. Erfreulicherweise haben sowohl papilläre als auch follikuläre Karzinome bei rechtzeitiger Diagnosestellung eine äußerst günstige Prognose. Die Herausforderung in der Abklärung von Schilddrüsenknoten besteht darin, die zahlreichen gutartigen von den wenigen malignen zu unterscheiden. Sonographische Malignitätskriterien besitzen zwar eine hohe Spezifität, die Sensitivität ist allerdings relativ gering, sodass sowohl szintigraphische Methoden als auch die Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion im diagnostischen Work-up malignitätsverdächtiger Knoten regelhaft Anwendung finden. Im Unterschied zu anaplastischen oder medullären Karzinomen ist bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach möglichst totaler Entfernung der Schilddrüse mit Ausnahme der Mikrokarzinome die ablative Radioiodtherapie eine Standardprozedur. Lediglich eine geringe Anzahl fortgeschrittener differen-

zierter Schilddrüsenkarzinome kann die Fähigkeit verlieren, ¹³¹I in einer für einen ausreichenden Therapieerfolg erforderlichen Menge zu akkumulieren. Allerdings befinden sich auch für diese Gruppe prognostisch ungünstigerer Tumoren differente Therapien in klinischer Erprobung.

Schlüsselwörter: differenziertes Schilddrüsenkarzinom, Sonographie, Szintigraphie, Feinnadelpunktion, Radioiodablation, Therapie des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms, Nachsorge

Abstract: Differentiated Thyroid Carcinoma: Basic Aspects of Diagnosis, Therapy, and Follow-up from a Nuclear-Medicine Perspective. Differentiated thyroid carcinoma is the most common neoplasm of the endocrine glands. Both papillary and follicular thyroid carcinoma have a favourable prognosis. The challenge in the diagnostic work-up of nodular goitre is to discriminate the few malignant from the majority of

benign nodules. Even though the specificity of ultrasound criteria for malignancy is high, the sensitivity is proven to be quite low. Thus, further scintigraphic techniques and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy are well-established in clinical routine. In contrast to anaplastic and medullary thyroid carcinoma, radioiodine remnant ablation is a standard procedure subsequent to surgery for patients with differentiated thyroid carcinoma > 1 cm. Only few advanced differentiated thyroid carcinomas may lose the ability to accumulate ¹³¹I, thus, radioiodine ablation may be ineffective in these cases. For this group of tumours with a worse prognosis, miscellaneous therapeutic strategies are undergoing clinical testing. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 11–8.**

Key words: differentiated thyroid carcinoma, ultrasound, scintigraphy, fine-needle puncture, radioiodine ablation, therapy of advanced differentiated thyroid carcinoma, aftercare

■ Einleitung

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nahm in den vergangenen Jahren zu und betrug 2009 laut Statistik Austria 8,5/100.000 Einwohner, womit es die häufigste Neoplasie der endokrinen Organe ist. Bemerkenswert ist die ansteigende Häufigkeit des papillären Schilddrüsenkarzinoms, das mittlerweile > 2/3 aller Schilddrüsenmalignome ausmacht und damit den mit Abstand häufigsten epithelialen Tumor der Schilddrüse repräsentiert [1]. Neben dem papillären ist auch das follikuläre Karzinom den differenzierten Schilddrüsentumoren zuzurechnen (Tab. 1). Medulläre Karzinome, die aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse (C-Zellen) entstehen, ebenso wie undifferenzierte Schilddrüsenmalignome und weitere sehr seltene Tumorentitäten werden aufgrund der im Vergleich zu den differenzierten Karzinomen zum Teil völlig unterschiedlichen Eigenschaften sowie der differenten Behandlungskonzepte in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome werden je nach Größe und Ausbreitung nach dem TNM-Staging-System 2009 (Tab. 2) klassifiziert [2]. Kleine Tumoren bleiben klinisch häufig unbemerkt und werden oft zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen detektiert. Erst ab einer gewissen Größe können Schilddrüsenkarzinome als derbe schmerzlose Knoten

ertastet werden. Symptome infolge der mechanischen Bedrängung (Globusgefühl, Schluckbeschwerden, Heiserkeit oder Stridor) treten beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nur in sehr fortgeschrittenen Stadien auf. Eine zervikale Lymphadenopathie sollte Anlass zur weiteren Abklärung der Schilddrüse geben.

Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist äußerst günstig. Naturgemäß die besten Aussichten bei 10-Jahres-Überlebensraten von 100 % (papilläres Karzinom) bzw. 97 % (follikuläres Karzinom) haben Patienten mit lokal be-

Tabelle 1: Klassifikation von Schilddrüsentumoren. Mod. nach WHO 2004.

Epitheliale Tumoren

- Benigne
 - Follikuläres Adenom
 - Hyalinisierter trabekulärer Tumor
 - Andere
- Maligne
 - Karzinome mit Follikelzelldifferenzierung
 - Hoch differenzierte Karzinome
 - Papilläres Karzinom
 - Follikuläres bzw. oxyphiles follikuläres Karzinom
 - Wenig differenzierte Karzinome
 - Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome
 - Karzinome mit C-Zell-Differenzierung
 - Gemischte Entitäten
 - Andere

Nicht-epitheliale Tumoren

- Maligne Lymphome
- Andere seltene Entitäten

Metastasen in der Schilddrüse

Nicht klassifizierbare Tumoren Tumorähnliche Läsionen

Eingelangt am 22. Juli 2011; angenommen nach Revision am 31. Jänner 2012

Aus der Nuklearmedizin und speziellen Endokrinologie – PET/CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt

Korrespondenzadresse: Dr. med. Philipp Malle, Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie – PET/CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11; E-Mail: philipp.malle@kabeg.at

Tabelle 2: TNM-Stagingsystem 2009 (7. Auflage). Aus [2].

pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pT1a	Tumoren ≤ 1 cm (auf die Schilddrüse beschränkt)
pT1b	Tumoren > 1 cm und ≤ 2 cm (auf die Schilddrüse beschränkt)
pT2	Tumoren > 2 cm und ≤ 4 cm (auf die Schilddrüse beschränkt)
pT3*	Tumoren > 4 cm (auf die Schilddrüse beschränkt) oder Tumoren mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder in das perithyreoidale Weichgewebe)
pT4a	Tumoren mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumoren mit Ausbreitung in die prävertebrale Fascie, Invasion der mediastinalen Gefäße oder Einschluss der A. carotis
m	Multifokale Tumoren
pN0	Kein Hinweis auf regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Regionale Lymphknotenmetastasen im Level VI (prä- und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale und Delphische Lymphknoten)
pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
cM0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* TNM-Supplement 2003: pT3a: > 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse; pT3b: Tumoren mit geringer extrathyreoidaler Ausbreitung

grenzten Tumoren [3], die 10-Jahres-Überlebensrate sinkt bei nachgewiesenen Fernmetastasen auf 81 % (papilläres Karzinom) bzw. 45 % (follikuläres Karzinom) [4]. Zudem sinkt die Prognose, wenn im Krankheitsverlauf entdifferenzierte Tumorteile auftreten und Karzinomzellen somit die Fähigkeit verlieren, ¹³¹I in einer für einen ausreichenden Therapieerfolg erforderlichen Menge zu akkumulieren.

Diagnose

Sonographie

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit, geringen Kosten und hohen Aussagekraft bei geübten Untersuchern ist die Sonographie (Abb. 1) der Schilddrüse nach eingehender Anamnese sowie Erhebung des Inspektions- und Palpationsbefundes eines der hilfreichsten Diagnoseverfahren in der Abklärung von Schilddrüsenknoten [5]. Die sonographischen Malignitätskriterien umfassen die Echoarmut des Knotens, den Nachweis eines im Vergleich zur Knotenbreite ausgedehnten Tiefenwachstums, das extrathyreoidale Knotenwachstum, Mikroverkalkungen, das Fehlen eines Halo, den Nachweis einer unregelmäßigen oder unscharfen Randkonturierung sowie den Nachweis einer zentralen Hypervaskularisation.

Die genannten Kriterien sind zwar sehr spezifisch für Malignität, die Sensitivität ist allerdings gering. In einer multizentrischen retrospektiven Analyse wurden Sensitivität, Spezifität sowie negativer und positiver Vorhersagewert für den überproportional erhöhten Tiefendurchmesser (40 %/91,4 %/67,4 %/77,4 %), die spikulierte Begrenzung (48,3 %/91,8 %/70,7 %/81,3 %), die Hypoechogenität (41,4 %/92,2 %/68,1 %/79,7 %) und den Nachweis von Mikro- (44,2 %/90,8 %/68,8 %/77,9 %) und Makrokalzifizierungen (9,7 %/96,1 %/59,1 %/64,8 %) errechnet [6].

Ein Halo repräsentiert oft eine fibröse Pseudokapsel, der Eindruck eines hypoechogenen Randsaumes kann allerdings auch durch umgebend komprimiertes oder atrophes Schilddrüsengewebe oder eine den Knoten umrandende Ödemzone entstehen. Ein Halo gilt als benignes Zeichen, nichtsdestotrotz weisen bis zu 1/4 aller papillären Schilddrüsenkarzinome

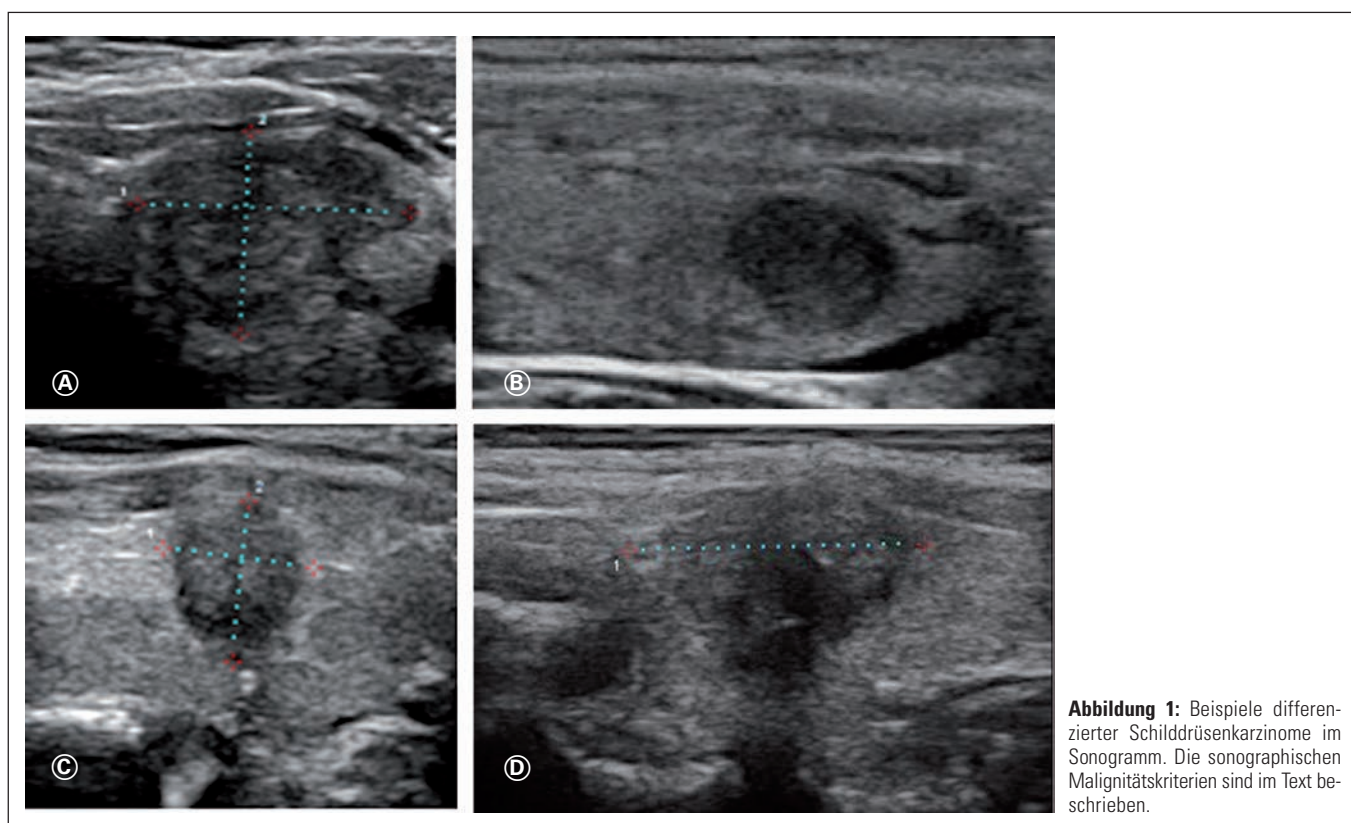


Abbildung 1: Beispiele differenzierter Schilddrüsenkarzinome im Sonogramm. Die sonographischen Malignitätskriterien sind im Text beschrieben.

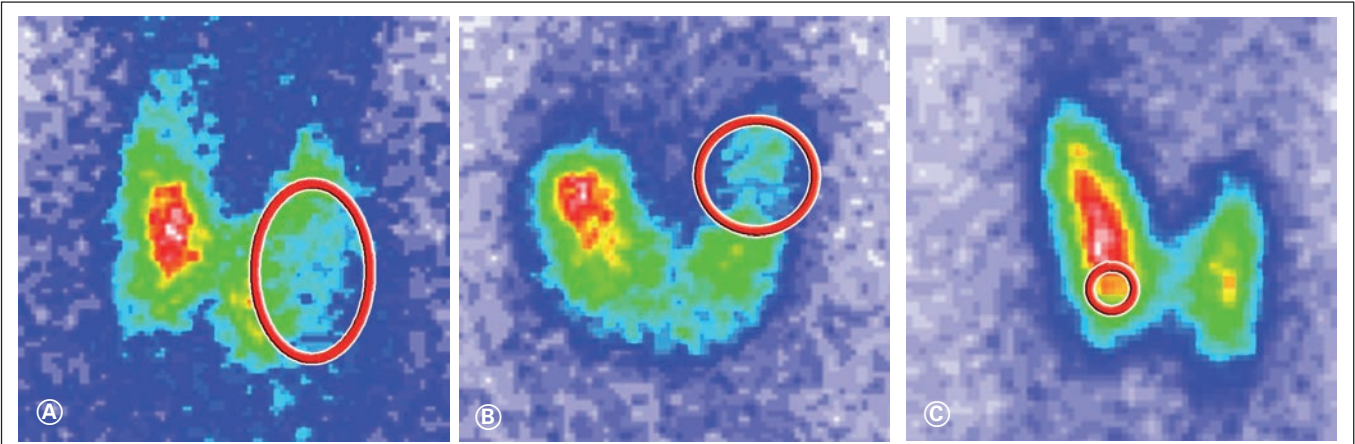


Abbildung 2: Szintigraphische Befunde maligner Schilddrüsentumoren. Erst ab einer gewissen Größe sind Malignome im ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigramm als hypofunktionelle Knoten zu erkennen (A, B). Knoten < 1 cm sind in den planaren Aufnahmen hinsichtlich ihrer endokrinen Aktivität häufig nicht suffizient zu beurteilen (C).

einen häufig nicht die gesamte Knotenzirkumferenz betreffenden hypoechogenen Randsaum auf [7].

Als in aller Regel benigne gelten vordergründig zystische Knoten. Allerdings schließen kleine zystische Areale in einem zum größten Teil soliden Knoten eine Malignität keinesfalls aus [7, 8].

Das Risiko für maligne Gewebeveränderungen ist insbesondere dann erhöht, wenn ≥ 2 der genannten sonographischen Malignitätskriterien vorliegen [9]. Zudem sollten Angaben aus der Anamnese (Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich oder Familienangehörige mit Schilddrüsenkarzinomen), das Alter (< 20 und > 60 Jahre) und Geschlecht (männlich) des Patienten ebenso wie der Nachweis einer zervikalen Lymphadenopathie Anlass geben, von einem entsprechend erhöhten Malignomrisiko auszugehen [10].

Szintigraphie

Aufgrund der nur geringen Sensitivität trotz zum Teil hoher Spezifität sonographischer Malignitätskriterien ist in aller Regel eine weiterführende präoperative Diagnostik vonnöten. In der klinischen Routine wird meist eine Szintigraphie unter Verwendung von ^{99m}Tc -Pertechnetat oder ^{123}I angeschlossen. Eine untergeordnete Rolle in der präoperativen Diagnostik spielen szintigraphische Methoden mit kationischen Komplexen wie ^{99m}Tc -Sestamibi oder ^{99m}Tc -Tetrofosmin [11]. Auch die Aussagekraft der ^{18}F -2-Fluorodeoxyglukose- (^{18}F -FDG-) Positronen-Emissionstomographie (PET) ist in diesem Kontext limitiert.

Am planaren ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigramm ist die Einschätzung der endokrinen Aktivität thyreoidaler Knoten häufig erst ab einer Knotengröße von 1,5 cm möglich [12] (Abb. 2). Die Malignitätswahrscheinlichkeit eines hypofunktionellen (kalten) Knotens liegt bei 3–5 % in Jodmangelländern und bei nahezu 10 % in ausreichend mit Jod versorgten Gebieten [13].

Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion ist ein weiterer sinnvoller Diagnose-schritt in der Abklärung malignitätsverdächtiger Knoten. Die Durchführung der Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle hilft, die Rate an inkonklusiven und falsch-negati-

ven zytologischen Ergebnissen zu reduzieren [14]. Bei geübten Untersuchern werden adäquat beurteilbare Punktate in etwa 95 % der Fälle erzielt [15], der Prozentsatz für zystische Knoten liegt naturgemäß niedriger [16]. Lediglich follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind punktionszytologisch nicht sicher klassifizierbar. Das follikuläre Adenom ist vom follikulären Karzinom zytologisch nicht sicher zu unterscheiden. Die zytologische Diagnose einer „follikulären Neoplasie“ erfordert somit zumeist die histologische Knotenabklärung.

Der gemeinsamen Guideline der European Thyroid Association (ETA), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) und Associazione Medici Endocrinologi (AME) [9] zufolge ergibt sich die Indikation zur Durchführung einer Feinnadelpunktion bei:

- soliden echoarmen Knoten > 1 cm,
- Knoten < 1 cm und Vorhandensein sonographischer Malignitätskriterien,
- Knoten beliebiger Größe mit extrathyreoidalem Wachstum,
- Knoten beliebiger Größe und Nachweis pathologischer Halslymphknoten und
- Knoten beliebiger Größe, wenn in der Anamnese eine Vorbestrahlung in der Kindheit oder Jugend im Halsbereich zu erheben ist, bereits eine Operation aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms erfolgte oder eine positive Malignomanamnese bei Verwandten ersten Grades vorliegt.

Therapie

Die leitliniengerechte Therapie ist mitunter ein Faktor für die gute Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Im Falle eines klinischen oder punktionszytologischen Malignomverdachts sollte möglichst in einem endokrinchirurgischen Zentrum nach intraoperativer Gefrierschnittdiagnostik und Bestätigung der Malignität durch den Pathologen regelhaft die vollständige Entfernung der Schilddrüse sowie der Lymphknoten beider zervikozentraler Kompartimente bei sonst unauffälliger präoperativer Sonographie der lateralen Kompartimente erfolgen. Die Radioiodablation wird rund 4 Wochen oder im Falle einer exogenen TSH-Stimulation auch früher nach der Operation durchgeführt. Sie kann aus Gründen des Strahlenschutzes nur in spezialisierten Zentren mit einer Therapiestation für offene Radionuklide erfolgen. Die Verab-

reichung von ^{131}I erfolgt üblicherweise peroral (einmalige Gabe einer Radioiodkapsel).

Indikation zur Radioiodablation

Die Indikation zur Radioiodablation wird bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen grundsätzlich ab einer Primärtumorgroße $> 1\text{ cm}$ gestellt [17], in Einzelfällen kann auch schon bei Mikrokarzinomen (Tumoren $< 1\text{ cm}$) und Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren (histologisch aggressive Subtypen, Multifokalität, Nähe des Tumors zur Schilddrüsenkapsel, Familiarität, perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile, gegebenenfalls molekularbiologische Marker) eine ^{131}I -Restelimination in Erwägung gezogen werden. Im europäischen Konsens zum Management von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [18] wird festgehalten, dass kein Benefit zu erwarten und damit keine Indikation zur Durchführung der Radioiodablation zu stellen ist, wenn unifokale Mikrokarzinome mit günstiger Histologie, ohne extrathyreoidale Ausbreitung und ohne lymphogene Metastasierung detektiert werden. Ohnehin erfolgt bei okkulten Mikrokarzinomen nicht regelhaft die komplette chirurgische Entfernung der Schilddrüse und ein größerer Schilddrüsenrest macht eine Radioiodablation erst gar nicht möglich. Jedenfalls wird im eben zitierten Konsensus-Statement [18] der Einsatz der Radioiodtherapie zur Senkung des Rezidivrisikos bei Hochrisikokarzinomen (Tumoren mit extrathyreoidaler Ausbreitung, Vorliegen von lymphogenen oder Fernmetastasen und Tumoren mit hohem Rezidivrisiko) ebenso wie bei incompleter Tumorresektion empfohlen.

Aufgrund der fehlenden Iodretention ergibt sich beim anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinom keine Indikation zur Radioiodtherapie, womit die rechtzeitige chirurgische Sanierung dieser Tumoren aufgrund der häufig erfolglosen Behandlungsalternativen einen herausragenden Stellenwert besitzt. Auch onkozytäre (papilläre oder follikuläre) Schilddrüsenkarzinome speichern häufig kein oder unzureichend radioaktives Iod.

Ziele der Radioiodablation

1. Mikroskopische Tumorreste können durch hohe ^{131}I -Aktivitäten zerstört werden, womit die Rezidivrate differenzierter Schilddrüsenkarzinome gesenkt werden kann [19–22].
2. Die Zerstörung von postoperativ verbliebenem thyreoidalem Gewebe erleichtert die frühzeitige Detektion von Tumorrezidiven in der Nachsorge mittels (stimulierter) Thyreoglobulin- (Tg-) Messung und ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie [18].
3. Eine hohe ^{131}I -Aktivität ermöglicht 2–5 Tage nach deren Applikation die Durchführung einer posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie mit hoher Sensitivität zur Detektion von Tumorresten und Metastasen [18].

Patientenvorbereitung

Entscheidend für das Gelingen einer Radioiodablation ist die Menge an Radioaktivität, die durch den TSH-abhängigen Na-Iod-Symporter in Restschilddrüsen- oder Karzinomzellen gelangt. Eine ausreichende Höhe und Dauer der TSH-Stimulation ist demnach grundlegende Voraussetzung für den Therapieerfolg. Zumeist wird ein TSH-Wert $> 30\text{ mU/l}$ als ausrei-

chend erachtet [23]. Durch den Verzicht auf eine postoperative Hormonsubstitution wird diese Voraussetzung zwar meist innerhalb weniger Wochen erfüllt, doch werden dadurch nicht selten die typischen hypothyreoten Beschwerden provoziert. Um diesen protrahierten Hormonverzicht zu umgehen, kann die Radioiodablation bei Karzinomen mit niedrigem Risiko auch schon eher nach der chirurgischen Thyreoidektomie und damit unter noch annähernd euthyreoten Bedingungen erfolgen, und zwar durch eine exogene TSH-Stimulation mittels intramuskulärer Injektion von rekombinantem humanem TSH (Thyrogen®, Genzyme Corp., Cambridge, MA).

In der randomisierten prospektiven Multicenter-Studie von Pacini et al. [24] konnte bereits 2006 nachgewiesen werden, dass der Erfolg einer Ablation 8 Monate nach der Radioiodtherapie (Tg-Spiegel $< 2\text{ ng/ml}$, ^{131}I -Uptake $< 0,1\%$) unter Verwendung einer Standardaktivität von $3,7\text{ GBq }^{131}\text{I}$ sowohl unter endogener als auch exogener TSH-Stimulation vergleichbar ist. Gleichzeitig konnte allerdings gezeigt werden, dass die Lebensqualität im Falle der exogenen TSH-Stimulation im Vergleich zum protrahierten Substitutionsverzicht deutlich höher und zudem die Ausprägung der hypothyreoten Beschwerden deutlich geringer ist.

Auch aus strahlenhygienischer Sicht ist der Einsatz von rekombinantem humanem TSH zu favorisieren. Die renale Clearance radioaktiven Jods ist im Falle einer exogenen TSH-Stimulation und damit unter faktisch euthyreoten Bedingungen naturgemäß besser als im Rahmen einer manifesten Hypothyreose infolge des Hormonverzichts, was die Strahlenexposition des Restkörpers um $> 30\%$ reduziert und somit zu einer Verminderung der Nebenwirkungen beitragen kann [25, 26]. Tatsächlich zeigten in einer Studie von Rosário et al. [27] 44 % der Männer und 7,7 % der Frauen nach exogener, hingegen 89 % bzw. 20 % nach endogener TSH-Stimulation erhöhte FSH-Spiegel. Auch hämatologische Veränderungen traten unter rekombinantem humanem TSH seltener auf als unter manifest hypothyreoten Bedingungen (7 % vs. 21,4 %).

Prätherapeutisches Imaging

Die Größe postoperativ verbliebener Schilddrüsen- oder Karzinomreste kann durch die prätherapeutische Gabe geringer ^{131}I -Aktivitäten ($< 100\text{ MBq }^{131}\text{I}$) und die Quantifizierung des 24 Stunden später gemessenen ^{131}I -Uptakes abgeschätzt werden. Ein 24-Stunden-Uptake $> 10\text{--}20\%$ deutet auf einen größeren Rest hin und kann eine Komplettierungsoperation erforderlich machen, um schwerwiegende aktinische Thyreoiditiden im Rahmen der ablativen Radioiodtherapie zu verhindern. Alternativen zur Abschätzung der Restschilddrüsengröße umfassen die Szintigraphie mit ^{123}I sowie zunehmend auch die PET mit ^{124}I .

Dosiskonzepte zur Radioiodablation

Grundsätzlich kann die zu verabreichende Aktivität mittels dosimetrischer Verfahren individuell abgeschätzt werden [28]. Häufig werden allerdings fixe Standardaktivitäten zwischen $1,1$ und $3,7\text{ GBq }^{131}\text{I}$ (bei Hochrisikokonstellationen in einigen europäischen Zentren bis zu $7,4\text{ GBq }^{131}\text{I}$) verabreicht [29]. Dabei richtet sich die Höhe der Aktivität nach der individuellen Jodversorgung, dem jeweiligen Tumorstadium sowie histologischen Kriterien. Der grundsätzlich höheren Ab-

tionswahrscheinlichkeit bei höheren Aktivitäten steht naturgemäß die höhere Strahlenexposition des Restkörpers gegenüber.

Posttherapeutisches Imaging

Physikalische Eigenschaften von ^{131}I ermöglichen 2–5 Tage nach Applikation der Radioiodkapsel die Durchführung einer posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie, in der Restschilddrüsenanteile sowie iodavide Tumoranteile zur Darstellung gebracht werden. Aufgrund der bei der Radioiodablation verwendeten hohen ^{131}I -Aktivitäten ist die Sensitivität dieses posttherapeutischen Imagings weit höher als die Sensitivität von in der Nachsorge zur Anwendung kommenden diagnostischen Ganzkörperszintigraphien unter Verwendung deutlich niedrigerer ^{131}I -Aktivitäten [30].

Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass neben der planaren Ganzkörperszintigraphie vermehrt auch tomographische Imagingverfahren zum Einsatz kommen. Insbesondere kombinierte SPECT- (Single Photon Emission Computed Tomography-) / CT-Geräte können infolge der simultanen Akquirierung funktioneller und anatomischer Gegebenheiten entscheidende Informationen für den Kliniker bereitstellen. Kohlfürst et al. [31] konnten nachweisen, dass sich durch den Einsatz der SPECT/CT eine Änderung des N- bzw. M-Status im Vergleich zu den planaren Aufnahmen in 36,4 % bzw. 21,1 % und eine Änderung des Patientenmanagements in 24,4 % der Fälle ergibt.

Kontraindikationen

Eine Radioiodablation ist jedenfalls kontraindiziert während der Gravidität und Stillperiode. In den „Procedure Guidelines for Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer“ (Version 3) der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) [17] werden zusätzlich die nachfolgend angeführten (relativen) Kontraindikationen genannt, die sich faktisch erst bei wiederholten Anwendungen höherer therapeutischer Aktivitäten ergeben können:

- Hochgradige Knochenmarkdepression
- Erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion bei zu erwartender pulmonaler Iodretention
- Erhebliche Xerostomie bei nachgewiesener Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen
- Symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen (Gefahr progredienter Kompressionssymptome)

Nebenwirkungen

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes können passagere Ereignisse beobachtet werden, wie Schwellungen der Restschilddrüse, Entzündungen der Speicheldrüsen oder des Magens. Chronische Nebenwirkungen treten zumeist erst nach wiederholten Radioiodtherapien und hohen kumulativen Gesamtdosen auf [29]. Hierzu zählt insbesondere die Xerostomie infolge einer chronischen Speicheldrüsenentzündung. Auch eine Knochenmarkdepression tritt fast ausschließlich nach wiederholten Radioiodtherapien auf. Die Knochenmarkdosis wird allerdings nicht nur von der ^{131}I -Aktivität, sondern auch der Nierenfunktion entscheidend beeinflusst [17]. Im Falle wiederholter Therapien iodavider pulmonaler Metastasen muss zudem die Nebenwirkung einer Lungen-

fibrose mit erheblichen Einschränkungen der Lungenfunktion ins Kalkül gezogen werden.

Nach der Radioiodablation wird gebärfähigen Frauen eine Kontrazeption für 6–12 Monate angeraten. Die Empfehlung bei männlichen Patienten, innerhalb der ersten 4 Monate nach Radioiodtherapie eine Zeugung zu vermeiden, richtet sich nach dem Lebenszyklus der Spermatozoen [29]. Im Falle einer hohen akkumulierten ^{131}I -Gesamtaktivität ($> 15 \text{ GBq } ^{131}\text{I}$) sollte mit dem Patienten die Möglichkeit einer Spermakryokonservierung besprochen werden [29].

■ Hormonersatztherapie

Unmittelbar nach erfolgter Radioiodablation wird bei allen Patienten eine Schilddrüsenhormonersatztherapie eingeleitet. Bei Hochrisikokarzinomen wird in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung die tägliche Dosis an Schilddrüsenhormonen so gewählt, dass eine möglichst vollständige TSH-Suppression ($0,05\text{--}0,1 \text{ mU/l}$) erreicht wird, um so das TSH-abhängige Wachstum von möglicherweise verbliebenen Resttumorzellen zu unterdrücken [32, 33]. Eine TSH-Suppression ist aus diesem Grund auch bei Patienten mit persistierender Tumorerkrankung und solchen, die trotz erfolgter Radioiodablation einen weiterhin nachweisbaren Tg-Spiegel aufweisen, anzustreben [18]. Allerdings muss gerade bei älteren und komorbiden Patienten bei einer iatrogenen latenten Hyperthyreose auch das Risiko von kardialen Nebenwirkungen sowie der ungünstige Einfluss auf den Knochenstoffwechsel mit ins Kalkül gezogen werden. Bei Karzinomen mit niedrigem Risiko wird eine geringere Hormondosierung mit einem niedrig-normalen bTSH-Zielwert ($0,5\text{--}1 \text{ mU/l}$) als ausreichend erachtet [34].

■ Nachsorge

Konsequente Nachsorgeuntersuchungen ermöglichen die rechtzeitige Detektion von Rezidivtumoren, lymphogenen oder Fernmetastasen und sollten lebenslang erfolgen. In Tabelle 3 ist das von der Arbeitsgruppe Schilddrüse und Endokrinologie der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfohlene Nachsorgeschema für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom angeführt [35]. Basis der Nachsorge bilden die zu jedem Kontrollzeitpunkt durchgeführte Sonographie der Halsweichteile, die Schilddrüsenfunktionsbestimmung unter Thyroxin-Medikation und die Thyreoglobulinbestimmung. Als Standardprozedur gelten zudem die diagnostische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie und Thyreoglobulinbestimmung nach vorangegangener exogener Stimulation 6 Monate nach erfolgter Radioiodablation.

Eher in Einzelfällen und hier zumeist nur bei suspektiertem metastatischem Tumorgeschehen können weitere konventionelle nuklearmedizinische Verfahren zur Anwendung kommen. Neben $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-Knochenganzkörperszintigraphien zur Detektion osteoblastischer Knochenmetastasen werden gelegentlich auch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin- oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Ganzkörperszintigraphien unter Beibehaltung der Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt. Auch ohne TSH-Erhöhung werden diese kationischen Komplexe in Rezidiven und Metastasen angereichert. Lind et al. [36] konnten zeigen,

Tabelle 3: Nachsorgeprotokoll für Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Mod. nach [35].

Kontrolltermin (Monate nach erfolgter Radioiodablation)	1 (3)	2 (6)	3 (12)	4 (18)	5 (24)	6 (30)	7 (36)	8 (42)	9 (48)	10 (54)	11 (60)	12 (72)	13 (84)	14 (96)	15 (108)	16 (120)
FT4/TSH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tg	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diagnostische ¹³¹ I-Ganzkörperszintigraphie			x											x*		

* Nur bei Hochrisikokarzinomen; Fakultativ ¹⁸F-FDG-PET/CT, ^{99m}Tc-MDP-Knochenszintigraphie, MRT, CT

dass sämtliche iodpositive und immerhin 74 % der iodnegativen Metastasen im ^{99m}Tc-Tetrofosmin-Ganzkörperszintigramm visualisiert werden konnten.

Zum Nachweis von entdifferenzierten Tumorherden, die die Fähigkeit der Iodakkumulation verlieren und sich somit dem Nachweis im ¹³¹I-Ganzkörperszintigramm entziehen, ist die ¹⁸F-FDG-PET die Methode der Wahl. Solche Metastasen zeigen üblicherweise eine inadäquat hohe Proliferationsrate und einen erhöhten Energiestoffwechsel, den sie durch eine gesteigerte glykolytische Aktivität kompensieren. Hierzu nehmen sie vermehrt Glukose und demnach auch das ¹⁸F-markierte Glukoseanalogon FDG auf. Insbesondere dann, wenn trotz erhöhtem gemessenem Tg-Spiegel keine pathologische ¹³¹I-Akkumulation in der posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie detektiert werden kann oder der gemessene Tg-Spiegel im Vergleich zu einer nur diskreten ¹³¹I-Speicherintensität auffallend hoch scheint, sollte die ¹⁸F-FDG-PET zur Komplettierung des Stagings Anwendung finden [13] (Abb. 3). Zwar wird die ¹⁸F-FDG PET in der Routine häufig unter laufender Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt, die Sensitivität der Methodik ist allerdings nach Stimulation mit rekombinantem humanem TSH höher [37]. Durch die kombi-

nierten PET/CT-Geräte können funktionelle und morphologische Ergebnisse in einem Untersuchungsgang akquiriert werden, wodurch die Aussagekraft der Methodik weiter steigt.

■ Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom

Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome können die Fähigkeit verlieren, ¹³¹I in einer für einen ausreichenden Therapieerfolg erforderlichen Menge zu akkumulieren. Für diese Gruppe prognostisch ungünstiger Tumoren können Multityrosinkinasehemmer im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz kommen. Ergebnisse liegen unter anderem für Sorafenib vor, einen Multityrosinkinasehemmer mit blockierendem Effekt auf die Raf- sowie VEGF-Signalkaskade. Je nach Studie wurde ein partielles Ansprechen in 15–32 % und eine Stabilisierung der Erkrankung in 33–68 % der Fälle beobachtet [38–40]. Auch andere Multityrosinkinasehemmer, wie Motesanib, Sunitinib oder Axitinib, finden in klinischen Studien Anwendung [41–43].

Zudem existieren Anstrengungen zum Einsatz von Thalidomid beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom, wobei ein

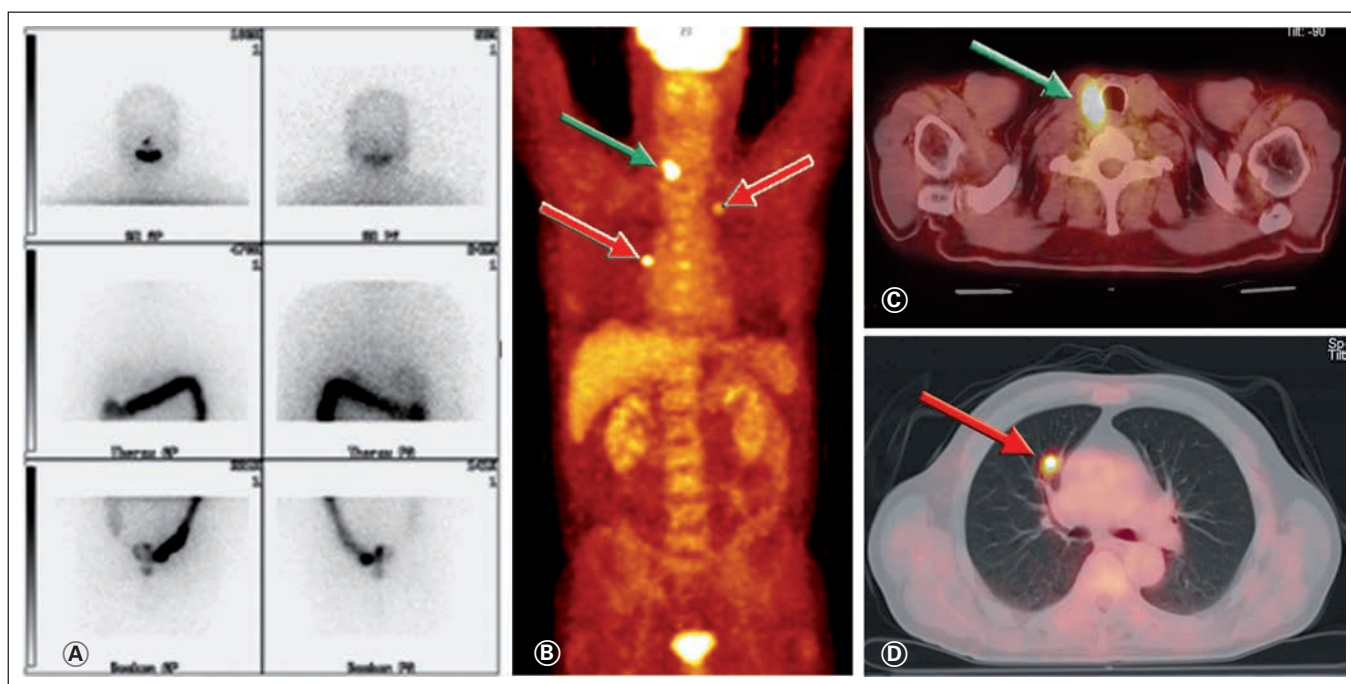


Abbildung 3: Trotz unauffälliger posttherapeutischer ¹³¹I-Ganzkörperszintigraphie (A) konnten mit der ¹⁸F-FDG-PET/CT (B–D) bei einem 72-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Schilddrüsenkarzinom und ansteigendem Thyreoglobulin sowohl ein Lokalrezidiv (grüner Pfeil) als auch pulmonale Metastasen (rote Pfeile) nachgewiesen werden.

partiell Ansprechen bei 18 % und eine Stabilisierung der Erkrankung bei 32 % der Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom beobachtet wurde [44]. Auch Chemotherapien, zumeist die Kombinationen Pemetrexed/Enzastaurin und Pemetrexed/Paclitaxel, können bei Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und ausbleibenden Behandlungsalternativen Anwendung finden [45].

Ein weiterer Therapieansatz bezieht sich auf die Redifferenzierung von fortgeschrittenen Tumoren und die Wiedererlangung der Fähigkeit zur Iodaufnahme in Karzinomzellen. Neben Retinsäure wurden auch Bexaroten (Agonist am Retinoid-X-Rezeptor) und Rosiglitazon (Agonist am Peroxisom-Proliferator-Aktivierten Rezeptor γ) getestet, bahnbrechende Ergebnisse blieben zugegebenermaßen weitgehend aus [45].

Durch die Entwicklung von mit Betastrahlern wie ^{90}Y oder ^{177}Lu gekoppelten Somatostatin-Analoga existiert bei fortgeschrittenem Tumorgeschehen und nachgewiesener Somatostatin-Rezeptorexpression ausreichender Dichte zudem die Möglichkeit einer gezielten systemischen Radionuklidtherapie. In einer Studie von Iten et al. [46] zeigten 29 % der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit ^{90}Y -DOTATOC und nachfolgend einen signifikanten Tg-Abfall.

■ Zusammenfassung

Die Herausforderung in der Abklärung von Schilddrüsenknoten besteht darin, die zahlreichen gutartigen von den wenigen malignen zu unterscheiden. Sonographische Malignitätskriterien besitzen zwar eine hohe Spezifität, die Sensitivität ist allerdings gering, sodass weitere diagnostische Maßnahmen in der Abklärung malignitätsverdächtiger Knoten nötig sind. Szintigraphische Methoden erlauben die Überprüfung der endokrinen Aktivität thyreoidaler Knoten, von entscheidender Bedeutung im diagnostischen Work-up ist zudem die Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion.

Im Unterschied zu anaplastischen oder medullären Karzinomen nehmen differenzierte Schilddrüsenkarzinome ^{131}I in einer therapeutisch nutzbaren Menge auf, sodass bei Karzinomen > 1 cm nach erfolgter chirurgischer Thyreoidektomie eine ablative Radioiodtherapie angeschlossen werden sollte. Konsequente Nachkontrollen implizieren neben sonographischen und laborchemischen Untersuchungen auch spezielle nuklearmedizinische Verfahren, die die rechtzeitige Detektion von Rezidivtumoren, lymphogenen oder Fernmetastasen ermöglichen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Erfreulicherweise hat das differenzierte Schilddrüsenkarzinom eine äußerst günstige Prognose. Verantwortlich hierfür sind die rechtzeitige Erkennung eines malignen Schilddrüsenknotens mittels Sonographie, Szintigraphie sowie Feinnadelpunktion und zudem das standardisierte therapeutische Vorgehen, welches regelhaft die vollständige operative Entfernung der Schilddrüse sowie der Lymphknoten beider zervikozentralen Kompartimente und, mit Ausnahme der Mikrokarzinome, die nachfolgende ablative Radioiodtherapie umfasst.

Literatur:

- Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004; 14: 277–86.
- Sobin LJ, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Liss, New York, 2009.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997; 79: 564–73.
- Riemann B, Krämer JA, Schober O. Long-term prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 2010; 33: 249–56.
- Malle P, Kohlfürst S, Igerc I, et al. Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms: Von Biomarkern zur molekularen Bildgebung. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2010; 3: 6–12.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al.; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762–70.
- Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1083–90.
- Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, et al. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164:654–7.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al.; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1): 1–43.
- Nagele W, Nagele J. Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsensonographie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2: 7–14.
- Lind P. Multi-tracer imaging of thyroid nodules: is there a role in the preoperative assessment of nodular goiter? *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 795–7.
- Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma. *Acta Med Austriaca* 2000; 27: 32–5.
- Lind P, Igerc I, Kohlfürst S. Diagnosis, treatment and follow-up in the case of differentiated thyroid cancer. *Wien Med Wochenschr* 2005; 155: 429–35.
- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15–21.
- Rorive S, D'Haene N, Fossion C, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: stratification of malignancy risk using follicular proliferation grading, clinical and ultrasonographic features. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1107–15.
- Rosen IB, Wallace C, Strawbridge HG, et al. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747–56.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, et al.; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 213–9.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
- Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714–20.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995; 106: 151–68.
- Taylor T, Specker B, Robbins J, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 129: 622–7.
- Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radioiodine (^{131}I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651–9.
- Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, et al. Radioiodine ablation: when and how. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 473–81.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926–32.
- Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1371–7.

26. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006; 47: 648–54.
27. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ¹³¹I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008; 49: 1776–82.
28. Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, et al. The use of dosimetry in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 107–15.
29. Dietlein M, Kobe C, Luster M. Differentiated thyroid cancer: new concept of radioiodine ablation. *Nuklearmedizin* 2010; 33: 203–13.
30. Lind P. ¹³¹I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 188–94.
31. Kohlfürst S, Igerc I, Lobnig M, et al. Posttherapeutic (¹³¹I) SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 886–93.
32. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8: 737–44.
33. McGriff NJ, Csako G, Gourgoutis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34: 554–64.
34. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 105–12.
35. Buchinger W, Becherer A, Dam K, et al. Vorschlag zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms der Arbeitsgruppe Schilddrüse und Endokrinologie der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin. <http://www.ogn.at/downloads/nachsorge-des-differenziertenkarzinoms.pdf> [gesehen 18.01.2012].
36. Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, et al. Technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 348–52.
37. Petrich T, Börner AR, Weckesser E, et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer patients using rhTSH-preliminary results. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 7–14.
38. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714–9.
39. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1675–84.
40. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 923–31.
41. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708–13.
42. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5260–8.
43. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al.; Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in advanced differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 31–42.
44. Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 2007; 17: 663–70.
45. Kreissl MC, Fassnacht M. New molecular targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2010; 33: 242–8.
46. Iten F, Muller B, Schindler C, et al. [⁹⁰Yttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer: long-term results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2009; 115: 2052–62.

Dr. Philipp Malle

Geboren 1984. 2002–2008 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz. Seit 2009 Assistenzarzt an der Abteilung für Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie, PET/CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

NovoRapid® 100 E/ml – Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart (entsprechend 3,5 mg). 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 E. Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*.

NovoRapid® Penfill® 100 E/ml – Injektionslösung in einer Patrone.

NovoRapid® FlexPen® 100 E/ml – Injektionslösung in einem Fertigpen.

Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart (entsprechend 3,5 mg). 1 Patrone/Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **ATC-Code:** A10AB05 **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen und Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 07/2011**

NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone.

NovoMix® 30 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen.

Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. *Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05 **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 02/2011**

NovoMix® 70 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone

Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 E. *Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05 **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 02/2011**

Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone

Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Zusammensetzung: 1 ml der Lösung enthält 100 E Insulindetemir (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone/1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. Insulindetemir ist gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AE05 **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Stand der Information 12/2011**

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.

NovoRapid®, Levemir®, NovoMix® 30, NovoMix® 70, Penfill®, FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark.



Diabetes hat viele Gesichter



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

NovoRapid® Levemir® NovoMix® 30 und NovoMix® 70 sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark 101401 FAO/V

Für eine individuelle Insulin-Therapie ...



NovoRapid® Levemir® NovoMix® 30 NovoMix® 70

Novo Nordisk Pharma GmbH · Opernring 3 · 1010 Wien · Tel.: 01/405 15 01 · Fax: 01/408 32 04 · kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 · www.novonordisk.at

Vorgehen bei renal bedingtem Hyperparathyroidismus

P. M. Jehle

Kurzfassung: Bei chronischer Niereninsuffizienz kommt es durch Hyperphosphatämie, verminderte Spiegel von Vitamin D und die metabolische Azidose zu einem Anstieg von Parathormon (PTH). Ein über längere Zeit bestehender Hyperparathyroidismus verursacht eine Erhöhung des Knochenumsatzes, der zu einer starken Entkalkung des Skeletts, zu Frakturen und zu Gefäß- und Weichteilverkalkungen führen kann. Wirksame Therapieoptionen zur Behandlung des HPT sind Vitamin D und/oder Cinacalcet sowie eine gute Kontrolle der Hyperphosphatämie unter Beachtung der Kalziumbilanz. Unter Beachtung der Zielwerte für Kalzium, Phosphat und PTH gilt es,

den Knochenstoffwechsel in einem leicht gesteigerten Bereich zu halten, um insbesondere eine „Low-turnover“-Osteodystrophie zu vermeiden.

Schlüsselwörter: renaler Hyperparathyroidismus, Vitamin D, Cinacalcet, Phosphatbinder

Abstract: Strategies in Renal Hyperparathyroidism. In chronic kidney disease, hyperparathyroidism develops due to impaired renal phosphate excretion, low levels of vitamin D, and metabolic acidosis. Hyperparathyroidism increases bone turnover which can lead to demineralisation of the skeleton, bone fractures, as well as calcifications of soft tissue and blood vessels. Renal HPT can be treated by administration of vitamin D and/or cinacalcet as well as optimized phosphate control and balanced calcium metabolism. Target levels of phosphate, calcium, and PTH should be considered and bone metabolism should be kept at a slightly elevated level to prevent low turnover osteodystrophy. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 20–4.**

Key words: renal hyperparathyroidism, vitamin D, cinacalcet, phosphate binders

■ Einleitung

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beeinflusst der renale Hyperparathyroidismus (HPT) nicht nur den Knochenstoffwechsel [1], sondern trägt wesentlich zu der stark erhöhten kardiovaskulären Mortalität chronisch nierenkranker Patienten bei (Abb. 1). So sind in den vergangenen Jahren Studien und Leitlinien veröffentlicht worden, die einen engen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Knochenstoffwechsels und kardiovaskulärer Kalzifizierung nachweisen [2–4].

Bereits Virchow postulierte 1877 in seiner Beschreibung von Kalkmetastasen eine Verbindung zwischen Nierenfunktion und Knochenerkrankung [5]. 1883 beschrieb Lucas eine Form der spät auftretenden Rachitis bei einem Adoleszenten mit Albuminurie [6]. Die Vergrößerung der Nebenschilddrüse wurde erstmals 1905 von MacCallum beschrieben [7]. Seit diesen Pionierarbeiten sind > 100 Jahre vergangen. In den vergangenen 20 Jahren wurden wichtige Regulatoren des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und deren Implikationen für die Pathogenese des renalen HPT identifiziert (Tab. 1).

■ Pathogenese des renalen HPT

Der renale HPT entsteht bereits im Übergang vom Stadium 2 in das Stadium 3 (GFR 30–59 ml/Min./1,73 m²) der chronischen Niereninsuffizienz. In diesem Stadium kann bei den meisten Patienten schon ein Vitamin-D-Mangel nachgewiesen werden, der bereits zu einem leichten Anstieg des PTH führt. Mit zunehmender Niereninsuffizienz treten dann auch ein Verlust der renalen Calcitriolsynthese und ein weiterer

Anstieg des PTH ein [1, 10–12]. Die im Stadium 3 der Niereninsuffizienz dann ebenfalls nachlassende renale Phosphatausscheidung führt zur Hyperphosphatämie, die in der Pathogenese des renalen HPT eine entscheidende Rolle spielt. Sowohl die Hypokalziämie als auch die Hyperphosphatämie stimulieren jeweils unabhängig voneinander die PTH-Sekretion. Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) ist eine weitere Einflussgröße, dessen Funktion und Wirkung in den vergangenen Jahren zunehmend Beachtung gefunden hat. Bei steigenden Phosphatspiegeln wird FGF-23 von Osteoblasten vermehrt gebildet. Die steigenden FGF-23-Spiegel vermindern die renale Calcitriolsynthese durch eine Hemmung der 1 α -Hydroxylase und einen gesteigerten Calcitriolabbau durch

Tabelle 1: In den vergangenen 20 Jahren identifizierte Regulatoren des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels

Regulation der Kalziumhomöostase	Calcium-sensing-Rezeptor [8]
Regulation der renalen Phosphatausscheidung	FGF-23 [9]
Hemmung der Kalzium-Phosphat-Präzipitation im Gewebe	Fetuin A [3]

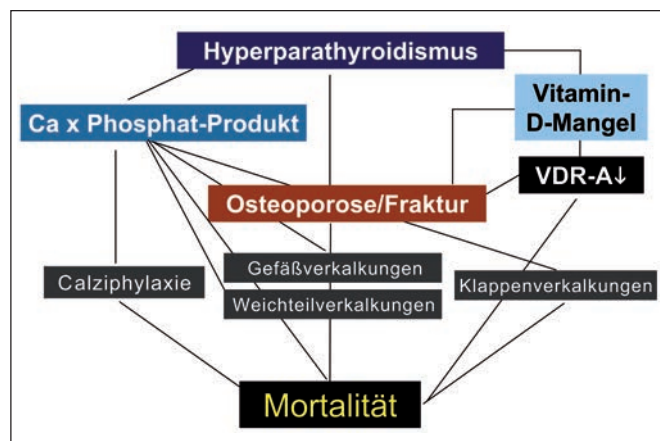


Abbildung 1: Auswirkungen des renalen HPT auf den Knochenstoffwechsel und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. VDR-A: Vitamin-D-Rezeptoraktivierung

Eingelangt am 7. September 2011; angenommen am 30. Oktober 2011

Aus der Klinik für Innere Medizin I, Ev. Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stift, Lutherstadt Wittenberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Peter M. Jehle, Klinik für Innere Medizin I, Ev. Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stift, D-06886 Lutherstadt Wittenberg, Paul-Gerhardt-Straße 42–45; E-Mail: p.jehle@pgdiakonie.de

Stimulation des Calcitriol-abbauenden Enzyms 24 α -Hydroxylase. Somit wird die renale Rückresorption von Phosphat durch Calcitriol unterbunden [9]. Neben seiner Wirkung als „Phosphatonin“ ist FGF-23 auch an der Ausbildung von Gefäß-, Klappen- und Weichteilverkalkungen beteiligt [13].

Im Verlauf des renalen HPT kommt es bei vielen Patienten bereits vor dem Stadium der Dialysepflichtigkeit zu einem knotigen Umbau der Nebenschilddrüsen (Abb. 2). Diese knotigen Areale weisen eine geringere Dichte an Vitamin-D- und Calcium-sensing-Rezeptoren (CaR) auf und zeigen ein höheres Proliferationspotenzial [14]. Diese Vorgänge erschweren die kalziuminduzierte Inhibition der PTH-Sekretion in der Nebenschilddrüsenzelle. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Substanzen entwickelt, welche die Wirkung von Kalzium nachahmen (Kalzimimetika) und zum Abfall des PTH führen [15, 16].

■ Renaler HPT, Knochenstoffwechsel, Gefäßverkalkungen und Mortalität

Mit fortschreitender chronischer Niereninsuffizienz und ansteigenden PTH-Spiegeln wird eine Zunahme des Knochenumsatzes mit überwiegendem Knochenverlust beobachtet. Da PTH beim niereninsuffizienten Patienten nicht mehr pulsatil sezerniert wird, sondern eine zunehmende tonische Erhöhung der Spiegel eintritt, überwiegt die osteokatabole Wirkung des PTH. Es resultiert ein gesteigerter Knochenumbau mit erhöhter Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten (histopathologisch: Osteitis fibrosa; klinisch und im Labor: „High-turnover“-Osteopathie [HTO]). Der Serum-Kalziumspiegel liegt durch die gesteigerte Knochenresorption meist im Normbereich, kann aber durch eine verminderte renale Kalziumausscheidung bereits erhöht sein. Die erhöhte Kalzium- und Phosphatmobilisation aus dem Knochen verstärkt die durch die nachlassende Nierenfunktion bedingte Hyperphosphatämie noch weiter. Ein Teil des Kalziums wird vom überschüssigen Phosphat komplexgebunden. Überschreitet das Kalzium-Phosphat-Produkt den Wert von 5,0–5,5 mmol/l², kann es zu Ablagerungen von Kalzium-Phosphat-Komplexen im Gewebe und im Gefäßsystem kommen, die von der Konzentration zirkulierender und gewebsständiger Kalzifizierungsinhibitoren (z. B. Fetuin A) entscheidend moduliert werden [3]. Die Prognose der Patienten wird durch Weichteil- und Gefäßverkalkungen entscheidend verschlechtert [3, 4, 17]. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko für Nierenkranke, an einer kardiovaskulären Komplikation zu versterben, 10–30-fach höher.

■ Klinik des renalen HPT

Drei Leitsymptome weisen anamnestisch und klinisch auf das Vorliegen eines renalen HPT hin:

1. Patienten klagen oftmals über schlecht lokalisierbare Knochenschmerzen im Bereich des Achsenskeletts, der Rippen und der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke.
2. Auftreten von Spontanfrakturen an Rippen, Wirbelkörpern und im Bereich der Hüftgelenke.
3. Muskelschwäche vor allem der proximalen Beinmuskulatur (Patient kann nicht ohne Zuhilfenahme der Arme aus dem Sitzen aufstehen).

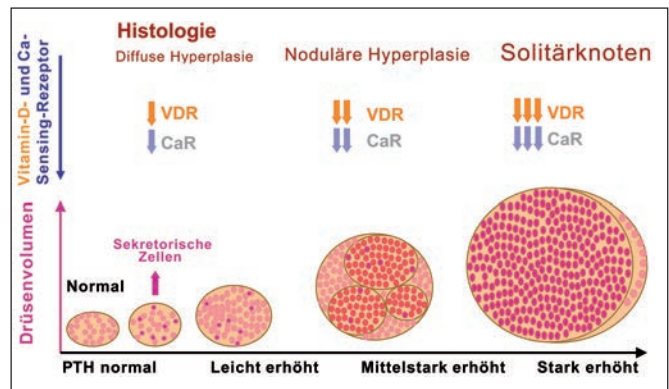


Abbildung 2: Veränderungen der Nebenschilddrüse beim progressivem sekundärem Hyperparathyroidismus. Angelehnt an Daten aus [14] und nach eigenen Studiendaten. CaR: Calcium-sensing-Rezeptor; VDR: Vitamin-D-Rezeptor.

Klinisch weist eine disproportionale Abnahme der Körpergröße auf Sinterungsfrakturen von Wirbelkörpern und damit eine manifeste Osteoporose hin. Nach neueren epidemiologischen Erhebungen besteht bei bis zu 70 % der Patienten mit renaler Osteopathie eine signifikante Reduktion der Knochenmasse (sekundäre Osteoporose) [2, 18]. Bei Dialysepatienten stellt die Knochenmasse an der Hüfte einen unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität dar [19]. Am höchsten ist das Mortalitätsrisiko bei der Calciphylaxie [1, 2] und bei Patienten mit Malnutritations-Inflammations-Anämie-(MIA-) Syndrom [20].

■ „High-turnover“- versus „Low-turnover“-Osteopathie

Im Verlauf der Behandlung des renalen HPT kann sich aus der klassischen „High-turnover“-Osteopathie (HTO) eine „Low-turnover“-Osteopathie (LTO) entwickeln. Die LTO, auch adynamische Osteopathie genannt, zeichnet sich durch niedrige PTH-Spiegel (< 3-fache Erhöhung des oberen Normbereichs) aus und ist durch eine verminderte Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität charakterisiert. Die alkalische Phosphatase und die Phosphatkonzentration sind nur marginal erhöht, die Serum-Kalziumkonzentration kann normal bis erhöht sein. Während die LTO noch vor einigen Jahren lediglich auf eine Aluminiumakkumulation im Rahmen der Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern zurückgeführt wurde, sind in den vergangenen Jahren weitere Risikofaktoren identifiziert worden (Tab. 2). Am wichtigsten sind die erhöhte Zufuhr von Kalzium (kalziumhaltige Phosphatbinder, zu hohes Dialysatkalzium) sowie die zu hoch dosierte Gabe von aktiven Vitamin-D-Metaboliten [2]. Welche Rolle Strontium im Dialysat spielt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Die LTO sollte unbedingt vermieden werden, da der Knochen seine puffernden Eigenschaften im Sinne eines Speichers für Kalzium und Phosphat verliert [2, 10]. Der verminderte Einbau von Kalzium und Phosphat in den Knochen begünstigt dabei die Verkalkung der Gefäße und Weichteile [3, 4]. Die im Jahr 2003 erschienenen „Dialysis Outcome Quality Improvement“- (K/DOQI-) Leitlinien der National Kidney Foundation (NKF) empfehlen deshalb, die Parathormonspiegel im 3–6-fachen des Normbereichs zu halten (150–300 pg/ml) [21]. Die HTO bzw. LTO sind zu vermeiden, die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat sind im unteren Zielbereich zu halten.

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer „Low-turn-over“-Osteopathie (LTO)

- Grunderkrankung, z. B. Diabetes mellitus Typ 1 (Osteoblastendysfunktion)
- Art und Dauer der Dialysebehandlung (Peritonealdialyse: höhere Inzidenz der LTO vs. Hämodialyse: höhere Inzidenz für die HTO)
- Patientenalter (Mangel an Osteoblastenvorläuferzellen)
- Kalziumüberladung (Übertherapie mit Vitamin D oder Kalzium)
- Aluminium- bzw. Strontiumüberladung
- Parathyroidektomie (nicht obligat; s. parathyreopriver Hypoparathyroidismus)
- Medikamente (Kortikosteroide, Immunsuppressiva)

Tabelle 3: Indikationen für die Durchführung einer Knochenbiopsie bzw. die Bestimmung von Knochenmarkern

- Vorliegen und Ausmaß des Hyperparathyroidismus
- Ansprechen des Knochens auf PTH (PTH-Resistenz)
- Vorliegen einer LTO
- Bestimmung der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität
- Ausschluss eines Vitamin-D-Mangels
- Ausschluss einer Aluminiumüberladung

Die 2009 erschienenen „Kidney Disease Improving Global Outcome“- (KDIGO-) Leitlinien [4] empfehlen bei Dialysepatienten mit renalem HPT, die Parathormonspiegel zwischen 100–600 pg/ml zu halten und Extremwerte zu vermeiden. Die Kalziumspiegel sollten niedrig normal gehalten werden, die Phosphatwerte sogar im Normbereich (< 1,49 mmol/l).

■ Diagnostik

Das sensitivste radiologische Zeichen eines renalen HPT sind subperiostale Erosionen der Phalangen. Weitere Zeichen sind die Aufsplitterung der Kortikalis oder der Nachweis von Knochenzysten. Für Verlaufskontrollen sind die Handaufnahmen diagnostisch wertvoll. Der Nachweis großer Knochenzysten wie bei der Osteitis fibrosa cystica von Recklinghausen (histologisch als „brauner Tumor“ beschrieben) ist zum Glück heute nur noch selten anzutreffen. Eine osteodensitometrische Messung der Knochendichte ist bei Dialysepatienten wegen der Koexistenz von Weichteilverkalkungen mit einem höheren Fehler behaftet [22, 23]. Der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung des Knochens bei renaler Osteopathie ist und bleibt die Knochenhistologie [18, 23]. In

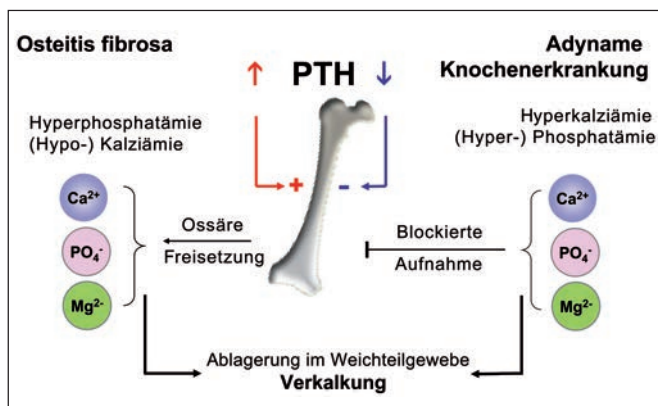

Abbildung 3: Beziehung zwischen Knochenumsatz, Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel, PTH-Status und Weichteilverkalkung. Mod. nach [Drüeke T. ISN-NEXUS Meeting, Kopenhagen, Oktober 2006].

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität, prädiktiver Wert und Grenzwert verschiedener Parameter zur Diagnostik eines renalen HPT (knochenbiopsiekontrollierte Daten [10]).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Prädiktiver Wert (%)	Grenzwert
Kreatinin	50	76	85	2,9 mg/dl
Kreatinin-Clearance	6	93	73	49 ml/Min./KOF
Phosphat	27	95	94	1,54 mmol/l
AP	55	76	86	89 IU
PTH	22	93	90	54 pg/ml

AP: Alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; KOF: Körperoberfläche

den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Knochenmarkern entwickelt, deren diagnostische Sensitivität und Spezifität anhand knochenhistologischer Untersuchungen evaluiert wurden. In Tabelle 3 sind verschiedene Indikationen für die Durchführung einer Knochenbiopsie bzw. für die Bestimmung von Knochenmarkern aufgezeigt.

Die Wirkung des PTH auf den Knochenumsatz kann durch die simultane Messung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP, Ostase) und in ausgewählten Fällen auch der tartratesistenten sauren Phosphatase (TRAP-5b) besser abgeschätzt werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann die Bestimmung der Gesamt-AP zusammen mit PTH, Phosphat und der Nierenfunktion gute Hinweise auf das Vorliegen eines renalen HPT in der Knochenhistologie liefern (Tab. 4).

■ Therapie

Bei der Therapie des renalen HPT sollte immer die Aufnahmekapazität des Knochens für Kalzium und Phosphat erhalten bleiben. Unter Beachtung der Zielwerte für Kalzium, Phosphat und PTH (KDIGO-Leitlinie [4]) gilt es, extreme Situationen wie die HTO oder LTO zu vermeiden (Abb. 3).

Dialysatkalzium/Phosphatbindung

Die optimale Konzentration des Dialysatkalziums liegt für Langzeitpatienten etwas unterhalb von 1,5 mval/l. In einer eigenen Studie [24] konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit LTO durch eine Erniedrigung des Dialysatkalziums von 1,75 auf 1,25 mval/l über 2 Jahre ein Anstieg der PTH-Spiegel bei abfallenden Kalzium- und Phosphatspiegeln induziert werden kann. Bei den meisten Patienten ist die Gabe von oralen Phosphatbindern notwendig. Bei Verschreibung von Phosphatbindern sollte die Zulassungslage beachtet werden. Bei den kalziumhaltigen Phosphatbindern (Kalziumkarbonat, Kalziumacetat) kann der freie, nicht zur Phosphatbindung verwendete Kalziumanteil zum Ausgleich einer bestehenden Hypokalziämie zu Beginn der chronischen Niereninsuffizienz genutzt werden. Sevelamer, ein kalziumfreier kationischer Phosphatbinder, bewirkt eine effektive Senkung des Kalzium-Phosphat-Produkts, eine Senkung der Harnsäure im Serum sowie eine Reduktion des LDL-Cholesterins um ca. 30 %. Mehrere Studien zeigten eine geringere Zunahme der Verkalzung unter der Therapie mit Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern [25, 26]. Der kalziumfreie Phosphatbinder Lanthankarbonat weist über einen weiten pH-Bereich

(sowohl im sauren als auch alkalischen Milieu) eine hohe Phosphatbindungskapazität auf. Obwohl Lanthan chemisch Ähnlichkeit zu Aluminium besitzt, konnte doch anhand der tierexperimentellen Forschung eine kumulative Toxizität von Lanthancarbonat ausgeschlossen werden [27]. Unter der Therapie mit Lanthan zeigten sich ebenfalls ein günstiger Verlauf auf die Knochenhistologie [28] und eine verminderte Progression extraossärer Verkalkungen [29].

Vitamin-D-Therapie

Die komplexen Veränderungen des Knochens (z. B. Mineralisationsstörungen, Osteopenie bzw. Osteoporose) bedürfen immer einer supportiven Therapie mit Vitamin D. Die Therapie mit nativem Vitamin D (z. B. Cholecalciferol) sollte bereits in den frühen Stadien der Niereninsuffizienz erfolgen, da der Vitamin-D-Mangel ein früher Risikofaktor für die Entstehung eines renalen HPT ist [30]. Mit abnehmender Nierenfunktion kommt es auch zu einem Mangel an Calcitriol, der mit aktiven Vitamin-D₃-Metaboliten (z. B. Alfacalcidol, Startdosis 0,25 µg/Tag) ausgeglichen werden kann. Mit dieser Therapie kann das Entstehen eines renalen HPT und/oder seine Progression bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermieden werden [10]. Seit einigen Jahren steht in Österreich auch das in den USA in der Therapie des renalen HPT etablierte Paricalcitol (1- α -hydroxyliertes Vitamin D₂) zur Verfügung. Paricalcitol führt aufgrund seiner geringeren Bindung an den VDR-Rezeptor des Darms im Vergleich zu Calcitriol zu einer signifikanten Verminderung der Zahl und Dauer hyperkalzämischer Episoden. Im Vergleich zu Calcitriol wird nach VDR-Bindung auch eine Reihe von Genen unterschiedlich moduliert [31]. Die Vitamin-D-Therapie wirkt nicht nur am Knochen und an der Nebenschilddrüse, sondern beeinflusst auch andere Gewebe und Organsysteme, wie das Immunsystem, das Myokard, Arterien, endokrine Organe, Leber, Gehirn und Lungen [11]. Alle diese Gewebe weisen Vitamin-D-Rezeptoren auf. Anhand von Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine verminderte VDR-Aktivierung zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Konzentration und folglich zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. Die dadurch verursachte myokardiale Hypertrophie fördert die Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz. Interessant ist, dass klinische Studien eine Korrelation zwischen der zirkulierenden Konzentration von Calcitriol und Renin aufzeigen konnten. So konnte nachgewiesen werden, dass eine VDR-Bindung und -Aktivierung (z. B. durch aktive Vitamin-D-Metabolite) zu einer Abnahme der zirkulierenden Spiegel des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und von Angiotensin-II führt [31, 32]. Weitere Effekte der VDR-Aktivierung sind ein Anstieg des Apolipoprotein A1 und des HDL-Cholesterins sowie eine Erhöhung der Immunität gegenüber oxidierten Lipoproteinen, die einer Progression der Atherosklerose entgegenwirken. In retrospektiven Studien konnte an einem großen Patientenkollektiv in den USA ein Überlebensvorteil für Paricalcitol im Vergleich zu Calcitriol gezeigt werden, der auch nach Wechsel des aktiven Vitamin-D-Präparats nachweisbar war [33]. Ob dies durch unterschiedliche genomische Wirkungen nach VDR-Aktivierung oder nur durch die geringere enterale Aufnahme von Kalzium und Phosphat bedingt ist, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Eine kleinere Studie konnte auch für Alfacalcidol eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität nachweisen [34].

Kalzimimetika

Cinacalcet wurde umfassend in präklinischen und klinischen Studien getestet und führt nicht nur zu einer potenten, dosisabhängigen und zeitlich limitierten Absenkung der PTH-Spiegel, verursacht durch eine Hemmung der PTH-Synthese und -Sekretion, sondern auch zu einer Inhibierung der Nebenschilddrüsenproliferation und Hyperplasie. Über die Senkung des PTH bewirkt Cinacalcet auch eine signifikante Verminderung des Kalzium-Phosphat-Produkts um ca. 20 %. Unter der Therapie mit Cinacalcet war eine signifikante Reduktion der Parathyreoidektomierate, der Frakturrate und der Hospitalisationen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen [15]. Bei Gabe von Kalzimimetika ist die Substitution mit Cholecalciferol (der Mangel führt unabhängig von Calcitriol zur Entstehung eines sekundären Hyperparathyroidismus) und aktivem Vitamin D (VDR-Aktivierung und kardiovaskuläres System) sinnvoll. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen aufgrund eines autonomen Hyperparathyroidismus mit kritischem Kalzium-Phosphat-Produkt über längere Zeit keine Vitamin-D-Metabolite gegeben werden konnten. Bei diesen Patienten sind die Vitamin-D-Spiegel pathologisch erniedrigt. Kalzimimetika und Vitamin D ergänzen sich aufgrund ihrer Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile in nahezu idealer Weise.

Parathyreoidektomie

Bei Vorliegen eines autonomen HPT, der auf eine medikamentöse Therapie mit Cinacalcet und aktive Vitamin-D-Metabolite nicht mehr anspricht, besteht unverändert die Indikation zur Parathyreoidektomie [4]. Hier haben wir und andere bei Patienten ohne Option auf eine Nierentransplantation mit der totalen Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation gute Erfahrungen gemacht [35–37].

■ Relevanz für die Praxis

Der renale HPT führt zu einer erheblichen Zunahme der Morbidität und Mortalität des niereninsuffizienten Patienten. Zur Prävention des renalen HPT sind der Ausgleich des Vitamin-D-Mangels, die Gabe aktiver Vitamin-D-Metabolite und die Therapie der Hyperphosphatämie ab einer dauerhaften Einschränkung der GFR < 50–60 ml/Min. wirksam. Die Vitamin-D-Therapie hat aufgrund ihrer pleiotropen und wahrscheinlich anti-atherogenen Effekte auch einen Stellenwert in der Langzeittherapie. Neue Medikamente wie das Kalzimimetikum Cinacalcet, das aktive Vitamin-D-Analogon Paricalcitol und die kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer und Lanthanumkarbonat haben die Therapie der renalen Osteopathie entscheidend verbessert und tragen dazu bei, dass bei mehr Patienten die in den Leitlinien empfohlenen Referenzwerte für PTH, Serum-Kalzium und Phosphat erreicht werden können [4, 21]. Dadurch wird die Notwendigkeit der Parathyreoidektomie, die bei Patienten mit autonomem HPT immer indiziert ist, in den nächsten Jahren weiter zurückgehen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat an mehreren Symposien zur Therapie des renalen HPT teilgenommen und Vortragshonorare der Firmen Abbott, Amgen, Fresenius, Genzyme, Leo und Shire erhalten.

Literatur:

1. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, et al. Renal osteodystrophy: new insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factor system. *Nephron* 1998; 79: 249–64.
2. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease – bone and beyond. *NDT Plus* 2008; 3: 135–47.
3. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827–33.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1–S130.
5. Virchow R. Kalk-Metastasen. *Arch Pathol Anat Physiol* 1877; 8: 103–7.
6. Lucas RC. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet* 1883; 1: 993–4.
7. MacCallum WG. Tumor of the parathyroid gland. *John Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 87–9.
8. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
9. White KE, Jonsson KB, Carr G, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 497–500.
10. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358–63.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
12. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 809–13.
13. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2433–8.
14. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 336–41.
15. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793–800.
16. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1017–24.
17. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943–51.
18. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1368–76.
19. Taal MW, Roe S, Masud T, et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116–20.
20. Jehle PM, Rehm K, Jentzsch M. Ernährung bei Niereninsuffizienz: Spagat zwischen Nephroprotektion und Vermeidung einer Malnutrition. *Nephrologie* 2008; 3: 108–17.
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1–S201.
22. Brandenburg V, Fassbender WJ, Karges W, et al. Frakturrisiko bei Dialysepatienten – Welche Therapieoptionen gibt es? *Osteologie forum* 2007; 13: 1–10.
23. Lehmann G, Ott U, Stein G, et al. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc* 2007; 39: 3153–8.
24. Fiedler R, Deuber HJ, Langer T, et al. Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: c3–c9.
25. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renal Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 65: 1914–26.
26. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al.; CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952–65.
27. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217–24.
28. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol TM) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: S73–S78.
29. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 290–8.
30. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55: 2169–77.
31. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 20–8.
32. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125–E132.
33. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
34. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179–84.
35. Hampl H, Steinmüller T, Fröhling P, et al. Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 161–70.
36. Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J Surg* 2006; 30: 743–51.
37. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 304–11.

Prof. Dr. med. Peter M. Jehle

1984–1990 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm mit Studienaufenthalt in Wien und Ohio/USA. 1990 Promotion summa cum laude zum Doktor der Medizin, 2000 Habilitation im Fach Innere Medizin an der Universität Ulm. 1998 Facharzt für Innere Medizin und Qualifikation als Diabetologe DDG. 1999 und 2000 Teilgebetsbezeichnungen Nephrologie und Endokrinologie. Seit 2002 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Evangelischen Krankenhaus der Paul-Gerhardt-Stiftung in Lutherstadt Wittenberg, einem akademischen Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, sowie leitender Arzt im KfH-Nierenzentrum Wittenberg.



Erratum

In Ausgabe 4/2011 des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* wurde im Beitrag von G. Finkenstedt zu „Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom“ auf Seite 17 im 3. Absatz des Abschnitts „Vorbehandlung“ folgender Text angeführt: „Vielfach bewährt hat sich die Verabreichung eines **Betablockers**, entweder Doxazosin oder Phenoxybenzamin, in einschleichender Dosierung“.

Korrekt muss dieser lauten: „Vielfach bewährt hat sich die Verabreichung eines **Alphablockers**, entweder Doxazosin oder Phenoxybenzamin, in einschleichender Dosierung“.

Sandostatin® Sandostatin® LAR®



STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE

Häufige Endokrinopathien bei Haustieren

E. Möstl

Kurzfassung: Bei Heimtieren und Pferden gibt es eine Reihe von endokrin bedingten Erkrankungen. In diesem Übersichtsartikel werden die am häufigsten vorkommenden Störungen des Endokriniums bei diesen Tierarten beschrieben. Endokrinopathien treten bei vielen Heimtieren vermehrt im höheren Alter auf und werden von den Besitzern übersehen bzw. als „alterstypisch“ eingestuft.

Schlüsselwörter: Hund, Katze, Pferd

Abstract: Endocrine Diseases in Companion Animals. In veterinary medicine, there is an increasing knowledge of diseases caused by the dysfunction of endocrine organs. The frequently occurring endocrine diseases of companion animals are reviewed. The initial stages of endocrine

diseases arise in later years of age and are sometimes overlooked or misinterpreted by the owners as signs of higher age. **J Klin Endokrinol Stoff 2012; 5 (1): 26–32.**

Key words: dog, cat, horse

■ Einleitung

In der Veterinärmedizin ist zwischen Nutztieren, Heimtieren sowie Zoo- und Wildtieren zu unterscheiden und dementsprechend sind die Fragestellungen an Endokrinologen unterschiedlich. Bei Nutztieren sind meist Fragen aus der Reproduktionsendokrinologie und zum Herdenmanagement von Interesse. Diese Spezies werden zum wirtschaftlichen Nutzen des Besitzers gehalten und erreichen selten ein Alter, in dem internistisch relevante Endokrinopathien auftreten.

„Der Ausdruck Heimtier bezeichnet ein Tier, das der Mensch insbesondere in seinem Haushalt zu seiner eigenen Freude und als Gefährten hält oder das für diesen Zweck bestimmt ist“ [1]. Bei diesen Tieren stehen beim Tierbesitzer definitionsgemäß wirtschaftliche Überlegungen nicht im Vordergrund; Diagnostik und Therapie sind wirtschaftlichen Zwängen in geringerem Ausmaß unterworfen.

Bei Zoo- und Wildtieren ist die Untersuchung häufig aufwendig und oftmals nur in Narkose möglich. Da es sich um ein breites Spektrum von Patienten handelt, liegen oft nur wenige oder keine Beschreibungen von Erkrankungen vor. Wiederholte Probennahmen sind schwierig und oft ist eine nicht-invasive Probensammlung die Methode der Wahl.

■ Hormonanalytik

Es gibt mit Ausnahme der Peptid- und Proteohormone keine prinzipiellen Unterschiede im Aufbau der Hormone zwischen den Spezies, die Höhe der Plasmakonzentrationen differiert hingegen. Bei den Glukokortikoiden ist anzumerken, dass bei den meisten Säugetieren Kortisol das im Blut mengenmäßig dominierende Glukokortikoid ist, während bei vielen Nagetieren und bei Vögeln Kortikosteron überwiegt. Bei Stuten besteht die Besonderheit, dass während der Gravidität auch Östrogene gebildet werden, deren B-Ring ungesättigt ist (Equilin, Equilenin) [2].

Da die Blutprobennahme speziell für Zoo- oder Wildtiere eine große Belastung darstellt, wird als Surrogatparameter für die Steroidhormonkonzentration im Blut zunehmend häufiger die Quantifizierung der Metaboliten des jeweiligen Hormons im Kot der Tiere herangezogen. Die Ausscheidung von Steroidhormonen erfolgt tierartlich unterschiedlich über die Faeces bzw. den Urin, wobei z. B. bei der Hauskatze 83 % des verabreichten ³H-Kortisols über den Kot ausgeschieden werden [3], bei Schweinen hingegen nur 7 % [4]. Diese nicht-invasive Möglichkeit der Probennahme und die Messung der Metaboliten der Steroidhormone in den Faeces werden speziell bei Zoo- und Wildtieren in zunehmendem Maße genutzt [5].

Bei vielen Peptid- und Proteohormonen gibt es deutliche Speziesunterschiede in der Struktur, was die Analytik in den Veterinärlabors erschwert. Weiters bestehen Unterschiede zwischen den Spezies, was die Ausscheidung dieser Hormongruppen betrifft. So wird bei der Frau humanes Choriongonadotropin (HCG) teilweise über die Nieren ausgeschieden, was eine Graviditätsdiagnose durch den Nachweis dieses Hormons im Harn ermöglicht. Equines Choriogonadotropin (eCG; „pregnant mare serum gonadotropin“ [PMSG]) ist ebenfalls ein Glykoprotein, das wie HCG aus 2 Untereinheiten besteht. Es wird im Chorion der Plazenta von Pferden zwischen dem 40. und 120. Trächtigkeitstag gebildet. Dieses Molekül ist allerdings nicht nierengängig, für einen Trächtigkeitsnachweis mittels PMSG-Messung ist daher eine Blutprobe erforderlich [6].

Die klinische Endokrinologie bei „companion animals“ (Hunden, Katzen, teilweise auch Frettchen, Kleinnagern und Pferden) ist ein sich derzeit rasch entwickelnder Zweig der Veterinärmedizin. Die Messung der Hormonkonzentrationen zur Diagnose der häufigsten Endokrinopathien wird von verschiedenen Veterinärlabors angeboten.

Im Folgenden werden die häufigsten Endokrinopathien bei Heimtieren und Pferden beschrieben.

■ Häufige endokrine Erkrankungen bei „companion animals“

Störungen der Nebennierenfunktion

Hyperadrenokortizismus

Ähnlich wie beim Menschen ist bei den Caniden, Feliden und Equiden Kortisol das dominierende Glukokortikoid im Blut,

Eingelangt am 7. März 2011; angenommen nach Revision am 30. Oktober 2011; Pre-Publishing Online am 6. Dezember 2011

Aus dem Department für Biomedizinische Wissenschaften/Biochemie, Veterinärmedizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. vet. Erich Möstl, Department für Biomedizinische Wissenschaften, Biochemie, Veterinärmedizinische Universität Wien, A-1210 Wien, Veterinärplatz 1; E-Mail: erich.moestl@vetmeduni.ac.at

im Gegensatz zum Menschen gibt es aber bei Caniden keinen ausgeprägten zirkadianen Rhythmus.

Beim Hund ist der Hyperadrenokortizismus eine der am häufigsten diagnostizierten endokrinen Erkrankungen [7, 8], während diese Endokrinopathie bei Katzen eher selten diagnostiziert wird.

• Hund

Hypophysenabhängiger Hyperadrenokortizismus – zentrales Cushing-Syndrom

80–85 % der Hunde mit Cushing-Syndrom weisen einen hypophysär bedingten Hyperadrenokortizismus auf, welcher durch die exzessive Produktion von adrenokortikotropem Hormon (ACTH), ausgelöst durch einen Tumor in der Hypophyse, eine bilaterale Hyperplasie der Nebenniere (NN) hervorruft und damit eine exzessive Glukokortikoidsekretion bewirkt [7, 8]. In der Mehrheit der Fälle ist der Tumor ein Adenom, ausgehend von der Pars distalis der Adenohypophyse. In etwa 30 % ist der Ursprungsort aber die Pars intermedia [9], Karzinome sind äußerst selten [7].

Adrenaler Hyperadrenokortizismus – peripheres Cushing-Syndrom

Bei etwa 15–20 % der Fälle ist das Cushing-Syndrom adrenal bedingt und wird durch die exzessive sowie autonome Kortisolausschüttung durch eine uni- oder bilateral (10 %) neoplastisch veränderte NN verursacht. Der Tumor kann benigne oder maligne sein [7, 8]. Die rechte und linke NN sind statistisch gesehen gleich häufig entartet [8]. Ungefähr die Hälfte der Tumoren sind Adenome, der Rest Karzinome. Bei Adenomen handelt es sich meist um kleine, gut abgegrenzte Tumoren, während Karzinome zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits relativ groß, lokal invasiv, hämorrhagisch und nekrotisch sind.

Prädisposition für Hyperadrenokortizismus beim Hund

Es besteht anscheinend ein erhöhtes Risiko bei gewissen Rassen. So sind Pudel, Dackel, Beagle, Deutscher Schäferhund, Boxer und verschiedene Terrierrassen häufiger betroffen [7, 8].

Ungefähr 75 % der Hunde mit dieser Erkrankung wiegen < 20 kg [8]. Tumoren der Nebennierenrinde (NNR) kommen

dagegen bei großen Hunderassen häufiger vor. Die Prädisposition zu erkranken liegt insgesamt bei weiblichen Tieren höher; 55–60 % der erkrankten Tiere sind weiblich [8]. Der hypophysäre Hyperadrenokortizismus betrifft hauptsächlich mittelalte bis ältere Hunde (mittleres Alter 7–9 Jahre), während das Durchschnittsalter bei Hunden mit adrenokortikalen Tumoren 11,6 Jahre beträgt, > 90 % der Tiere sind > 9 Jahre alt [7].

Symptome

Die klinischen Symptome werden von den Tierbesitzern oft dem Alter zugeschrieben, somit wird eine Erkrankung manchmal erst sehr spät (6 Monate bis 6 Jahre nach Beginn) diagnostiziert.

Die Hauptsymptome, weshalb Tierbesitzer einen Tierarzt aufsuchen, sind: Polyurie und Polydipsie, Polyphagie, Lethargie und/oder Haarkleidveränderungen [7] (Abb. 1).

Es wird vermutet, dass die meisten Hunde mit Polyurie und Hyperadrenokortizismus eine Form eines zentralen Diabetes insipidus (Defizienz von antidiuretischem Hormon [ADH]) aufweisen [7].

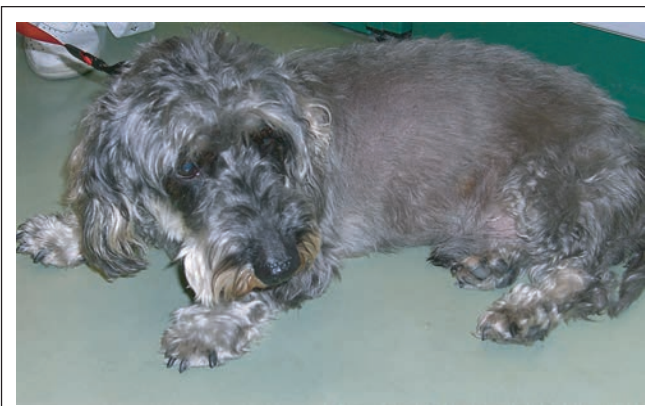


Abbildung 1: Haarkleidveränderung bei einem Hund mit Hyperadrenokortizismus. Das Haarkleid war an den Flanken dünn, das Tier vermittelte einen lethargischen Eindruck.



Abbildung 2: Hund mit Hyperadrenokortizismus. Auffällig waren der partielle Haarausfall an den Flanken, im Brustbereich und an der Bauchseite, die Muskelschwäche und das Hecheln des Tieres auch ohne Belastung.

Polyphagie ist bei > 90 % der Hunde mit Cushing-Syndrom anzutreffen, wobei die Polyphagie als direkter Effekt der katabolen Wirkung der Glukokortikoide auf den Körper anzusehen ist. Auch Inappetenz kann ein seltenes Symptom sein. Die Erklärung hierfür könnte ein Makrotumor der Hypophyse sein, der umliegende Gehirnstrukturen komprimiert. Weitere Symptome sind eine Vergrößerung des Abdomens (pendulöses Abdomen), Muskelschwäche, Lethargie und Lahmheit, Alopezie und Pruritus sowie Adipositas (dabei kommt es zur vermehrten Anlagerung von Fettgewebe im Bereich des Körperstammes, nicht aber im Bereich des Kopfes und der Extremitäten; es entsteht kein Äquivalent eines „Vollmondgesichts“). Weitere Symptome sind vermehrtes Hecheln sowie Hodenatrophie bzw. Zyklusstörungen (Abb. 2).

Diagnostik

Die klinische Ausprägung der Symptome kann individuell sehr stark schwanken. So kann ein Patient nur ein einziges Anzeichen (z. B. Alopezie, Polyurie/Polydipsie) zeigen oder mehrere. Bei der klinischen Untersuchung fallen meist die vom Tierbesitzer erwähnten Symptome auf. Zu diesen zählen eine Vergrößerung des Abdomens, bilaterale symmetrische Alopezie, Hautinfektionen und Komedonen. Vom Besitzer meist nicht beachtete Symptome sind Hyperpigmentation, Hodenatrophie und Lebervergrößerung [7]. 80–90 % der erkrankten Hunde weisen bei der Ultraschalluntersuchung eine Hepatomegalie auf.

Bei hypophyssenabhängigem Cushing-Syndrom kommt es zu einer ausgeprägten und symmetrischen Breitenzunahme der Nebennieren. Untersuchungen mittels Computer- und Magnetresonanztomographie können Hinweise auf die Ursache einer Cushing-Erkrankung geben, jedoch limitieren der hohe apparative Aufwand sowie die notwendige Narkose sehr häufig die routinemäßige Anwendung in der Veterinärmedizin.

Zur Bestätigung einer Verdachtsdiagnose müssen Hypophysen-NNR-Funktionstests durchgeführt werden (ACTH-Stimulationstest, „Low-dose“-Dexamethason-Suppressionstest, „High-dose“-Dexamethason-Suppressionstest, Desmopressin-Test bzw. eine ACTH-Bestimmung).

• Katze

Bei der Katze gleicht das klinische Bild dem des Hyperadrenokortizismus beim Hund, in den meisten Fällen ist ein Tumor der Hypophyse die Ursache. Im Gegensatz zum Hund tritt bei erkrankten Katzen die Polyurie/Polydipsie später und meist gleichzeitig mit mäßiger bis schwerer Hyperglykämie und Glukosurie auf. An ein Vorliegen eines Cushing-Syndroms sollte bei den Katzen gedacht werden, bei denen hohe Insulindosen zur Senkung der Hyperglykämie und Polyurie erforderlich sind.

• Pferd

Equines Cushing-Syndrom

Beim Equinen Cushing-Syndrom handelt es sich in den meisten Fällen um einen hypophysär bedingten Hyperadrenokortizismus, der durch ein Adenom der Pars intermedia der Hypophyse und eine Degeneration der dopaminergen Neurone bedingt ist [10]. In der Folge kommt es zur gesteigerten ACTH-Sekretion, zur Hypertrophie der Nebennieren und ver-

mehrten Produktion von Kortisol. Betroffen sind überwiegend ältere Tiere sowie Kleinpferde. Als Kardinalsymptom gilt der Hirsutismus, es treten auch Polydipsie/Polyurie, Gewichtsverlust, eine unphysiologische Körperfettverteilung, Lethargie, Laminitis (Hufrehe, eine aseptische Entzündung der Huflederhaut beim Pferd) und Insulinresistenz (IR) auf. Als Therapie wird derzeit die Verabreichung eines Dopaminagonisten, alternativ die Behandlung mit Serotoninantagonisten oder mit einem 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenasehemmer empfohlen.

Metabolisches Syndrom

Das Equine Metabolische Syndrom (EMS, Prä-Cushing-Syndrom) tritt gehäuft bei „leichtfuttrigen“ Pferden auf (Ponys, Kleinpferdrassen, Araber) und ist eine Kombination von Umwelt- und genetischen Faktoren.

Als krankheitsbegünstigende Umweltfaktoren sind mangelnde Bewegung und Futterüberfluss (speziell an raschverdaulichen Kohlenhydraten wie Getreide oder Mais) bekannt.

EMS führt zur Insulinresistenz, Adipositas sowie zu Hufrehe bzw. chronischen Hufveränderungen [11].

Der Zusammenhang zwischen gehäuftem Auftreten von Hufrehe und IR wird darin gesehen, dass die IR die Aufnahme von Glukose in die Hufkeratinozyten blockiert und es durch den relativen Insulinmangel zu einer Vasokonstriktion kommt. Änderungen in der Futterzusammensetzung (Weide oder Verfütterung von leichtverdaulichen Kohlenhydraten) führen weiters zur Produktion von Toxinen im Dickdarm bzw. im beim Pferd deutlich ausgebildeten Blinddarm (Länge ca. 1 m, Fassungsvermögen im Mittel 33 l). Die Verdauungsphysiologie der Pferde ist insofern eine Besonderheit, als in den kaudalen Darmabschnitten bakterielle Fermentationsvorgänge stattfinden, die die in den Gräsern reichlich vorhandene Zellulose aufschließen („hindgut fermenter“).

Hypoadrenokortizismus

Diese Erkrankung ist bei Hunden und Katzen selten [12, 13].

Störungen der Wachstumshormonproduktion

Akromegalie (Hypersomatotropismus)

Die Hauptursache dieser Erkrankung beim Hund ist eine vermehrte Sekretion von Wachstumshormon (GH) in der Milchdrüse, wobei hier Progesteron bzw. synthetische Gestagene (die zur Läufigkeitsunterdrückung eingesetzt werden) die GH-Bildung fördern [14]. Im Gegensatz zu gesunden Hunden, bei denen die GH-Sekretion pulsatil verläuft, ist bei gestageninduzierter Akromegalie die GH-Sekretion nicht-pulsatil. Bei Hündinnen sind nach der Läufigkeit (Brunstphase des Sexualzyklus) die sich bildenden Corpora lutea für lange Zeit aktiv, sodass sich die Progesteronverlaufskurven von graviden und nicht-graviden Hündinnen nur wenig unterscheiden. Nicht-gravide Tiere machen also eine Phase der „Scheinträchtigkeit“ und damit längere Phasen von Progesterondominanz durch, was die GH-Synthese stimuliert.

Klinische Anzeichen der Akromegalie sind die verstärkte Ausprägung von Hautfalten und die Vergrößerung der Abstände zwischen den Zähnen. Aufgrund der insulinantagonis-

tischen Wirkung von GH können eine Hyperglykämie und eventuell ein Diabetes mellitus (DM) entstehen.

Als Therapie ist bei der gestageninduzierten Akromegalie die Kastration zu empfehlen, um die Progesteronbildung durch den Gelbkörper zu verhindern. In Fällen, in denen Depotinjektionen von Gestagenen zur Läufigkeitsunterdrückung verwendet wurden, ist jedoch zu beachten, dass Depots von Progestinen oft für eine lange Zeit wirksame Hormonmengen abgeben. In solchen Fällen kann neben der Kastration auch die Verabreichung von Progesteronantagonisten anzuraten sein [15].

Bei Katzen wird die Akromegalie meist durch ein Adenom der Hypophyse verursacht. Es handelt sich um eine Erkrankung, die in der zweiten Lebenshälfte der Tiere vermehrt auftritt, 90 % der erkrankten Tiere sind männlich (kastriert oder nicht-kastriert). In vielen Fällen besteht auch ein DM und die benötigte Insulinmenge ist ungewöhnlich hoch.

An Hypersomatotropismus erkrankte Katzen sind adspektisch von nicht erkrankten oft kaum zu unterscheiden und die Diagnose kann erst durch die Messung von GH bzw. IGF1 gestellt werden [16].

Hypophysär bedingter Zwergwuchs

Diese Störungen kommen bei einigen Hunderassen (Deutscher Schäferhund) gehäuft vor, die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt. Erste Symptome treten im Alter von 2–3 Monaten auf. Die betroffenen Tiere wachsen langsamer als gesunde Wurfgeschwister und sie entwickeln nicht das Haarkleid erwachsener Hunde, sondern behalten das Welpenfell. In vielen Fällen ist eine zystische Entartung der Adenohypophyse festzustellen.

Bei Katzen ist der hypophysär bedingte Zwergwuchs selten [9].

Störungen der Schilddrüsenfunktion

Hyperthyroidismus

Neoplasien der Schilddrüse sind eine Erkrankung des mittelalten bis alten Hundes, wobei gewisse Rassen häufiger betroffen sein dürften [9, 17].

Schilddrüsentumoren kommen bei Katzen häufiger als bei Hunden vor, sind jedoch im Gegensatz zum Hund oft hormonell aktiv und gutartig. In den meisten Fällen handelt es sich um eine adenomatöse Hyperplasie [18].

Die Thyreotoxikose ist eine Erkrankung, die ab dem mittleren Lebensalter auftritt, es liegt kein Hinweis auf eine Prädisposition gewisser Rassen oder des Geschlechts vor.

Hyperthyreote Katzen weisen oft eine Polyphagie und einen Gewichtsverlust auf, weiters können Hitzeunverträglichkeit, Muskelschwäche, Polyurie und Polydipsie sowie intermittierendes Fieber auftreten. Zusätzliche Symptome sind Hyperaktivität und ein ängstlicher Gesichtsausdruck bzw. Aggressivität. Auch kardiovaskuläre Störungen wie Hyperämie der Haut im Ohrbereich und der Schleimhäute können als Folge der Hypertonie auftreten.

Bei den Veränderungen der Haut dominieren fettige Seborrhö, Ausdünnung des Fells bzw. herdförmige Alopezie und ein trockenes stumpfes Fell. Etwa 10 % der Katzen mit Hyperthyroidismus weisen statt einer Hyper- eine Hypoaktivität und Appetitlosigkeit auf, was als Folge ernster kardialer Störungen angesehen wird.

Hypothyroidismus

Beim Hund handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um endogen bedingte, erworbene primäre Erkrankungen (autoimmunbedingte lymphozytäre Thyreoiditis oder idiopathische Nekrose), wobei oftmals Antikörper gegen T3 oder T4 nachweisbar sind. Histologisch besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit der Thyreoiditis vom Typ Hashimoto [19].

Die Diagnose „caniner Hyperthyroidismus“ wurde jedoch vermutlich bisher zu häufig gestellt [20]. Schilddrüsenkrebs ist beim Hund eine relativ seltene Erkrankung [17]; in den meisten Fällen handelt es sich um Karzinome, wobei es bei einigen Rassen eine Häufung der Fälle gibt.

Jodmangel ist bei Hunden selten, da dieses Spurenelement im meist kommerziell hergestellten Futter ausreichend vorhanden ist.

Die Symptome des Hypothyroidismus präsentieren sich oft unspezifisch (mangelnde Ausdauer, Lethargie) und werden von den Tierbesitzern häufig auf das Alter der Hunde zurückgeführt. Die Hypothyreose führt bei diesen Tieren nicht zwingend zur Verfettung, gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Diarrhö) sind selten, ebenfalls kardiovaskuläre Symptome (Bradykardie). Hypothyreote Hündinnen weisen meist keine Ovarialzyklen auf.

Oftmals treten beim Hypothyroidismus Hautveränderungen auf (bilateral-symmetrische, nicht juckende Alopezie), wobei die distalen Teile der Gliedmaßen ausgespart sind. Auch die Rute (Rattenschwanz) und der Nasenrücken können von der Alopezie betroffen sein. Weiters sind bei einem Teil der Fälle eine Hyperpigmentierung und Myxödeme zu beobachten. Ein bei dieser Erkrankung häufig auftretendes Syndrom ist eine fokale, multifokale oder generalisierte Pyodermie.

Bei Pferden sind Erkrankungen der Schilddrüse selten, Hypothyreosen sind meist die Folge von Hyperadrenokortizismus bzw. EMS. Bei Hyperthyreosen handelt es sich meist um Adenome bzw. Adenokarzinome.

Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion

Hyperparathyroidismus

Der primäre Hyperparathyroidismus ist eine seltene Erkrankung meist älterer Hunde, der in vielen Fällen ein funktionelles Adenom zugrunde liegt, wobei oftmals nur eines der Epithelkörperchen betroffen ist.

Eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen ist meist die Folge eines renal oder alimentär bedingten Hyperparathyroidismus.

Die Symptome beruhen auf den Folgen der Hyperkalzämie und bedingen ein Nierenversagen und eine Urämie. Erkrankte Tiere weisen häufig Polydipsie/Polyurie auf, da die chronische Hyperkalzämie die Fähigkeit der Urinkonzentrierung der Nierentubuli hemmt (nephrogener Diabetes insipidus). Unspezifische Symptome sind Apathie, Muskelschwund, Zittern und Muskelschwäche.

Renal bedingter Hyperparathyroidismus

Bei dieser Krankheitsform kommt es, bedingt durch eine chronische Niereninsuffizienz, zu einer verringerten renalen Phosphatausscheidung und in der Folge zu einer Hyperphosphatämie [21]. Damit ist das Kalzium-Phosphat-Verhältnis im Blut gestört und die Parathyreoidea versucht, durch vermehrte Sekretion von Parathormon das physiologische Kalzium-Phosphat-Verhältnis wiederherzustellen. Die lang dauernde erhöhte Konzentration von Parathormon bewirkt eine osteoklastische Knochendystrophie speziell im Bereich des Schädelknochens. In schweren Fällen werden die Zähne locker und die Knochen des Unterkiefers biegsam („Gummikiefer“).

Alimentär bedingter Hyperparathyroidismus

Es erkranken Jungtiere (Hunde und Katzen) in der Wachstumsphase, wenn sie mit zu viel Fleisch bzw. Getreideprodukten gefüttert werden. Diese Futtermittel haben einen etwas zu geringen Kalzium-, aber einen erhöhten Phosphorgehalt. Ohne Beifütterung von Kalzium kommt es kompensatorisch zum Anstieg der Parathormonkonzentration. Am häufigsten erkranken Junghunde großer Rassen sowie junge Siam- und Burmakatzen [22]. Es kommt zu Lahmheiten und Knochenschmerzen, Schwäche der Hinterhand und Bewegungsunlust. Bei Katzenwelpen kann auch eine Lordose auftreten. Die Karpalgelenke können geschwollen sein. Röntgenologisch sind in etlichen Fällen Grünholzfrakturen nachweisbar.

Hypoparathyroidismus

Diese Erkrankung ist bei Hunden selten, meist sind lymphozytäre und plasmazytäre Infiltrationen sowie fibrinöse Ablagerungen nachweisbar, was für eine immunbedingte Zerstörung der Drüse spricht.

Diabetes mellitus

Alle Säugetiere bilden Insulin, jedoch bestehen zwischen den Spezies Unterschiede in der Primärstruktur dieses Peptids. Die Wirkung von Insulin ist bei den verschiedenen Tierarten gleich. Werden die insulinbildenden Betazellen entfernt, so kommt es zur Hyperglykämie. Spontan auftretende Fälle von Diabetes mellitus (DM) wurden bei Schweinen, Wiederkäuern, Pferden, Hunden und Katzen, aber auch bei nicht-domestizierten Spezies, wie z. B. verschiedenen Affenspezies, beim Delphin oder beim Flusspferd beschrieben [23]. Während bei Nutztieren Fälle von DM selten sind (sie werden relativ zu der speziesspezifischen Lebenserwartung früh geschlachtet), so sind Diabetesfälle bei „companion animals“ durchaus häufig. Von den Besitzern wird aber oftmals leider erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung tierärztliche Hilfe in Anspruch genommen.

Caniner Diabetes mellitus

Gesicherte Daten über die Prävalenz dieser Erkrankung gibt es für Österreich nicht, in Großbritannien wird beim Hund eine Prävalenz von 0,32 % angegeben [24]. Da in Schweden Krankenversicherungen für Heimtiere weitgehend genutzt werden, liegen für diesen Staat einigermaßen repräsentative Daten vor und die Autoren berichten von 13 Fällen pro 10.000 Tieren mit einem deutlichen Überhang weiblicher Hunde [25].

Bewegungsmangel und Übergewicht sind ähnlich wie beim Menschen auch bei dieser Spezies zunehmend häufig zu beobachten, jedoch besteht beim Hund nur eine schwache Korrelation zwischen Übergewicht und dem Auftreten von DM.

Der DM tritt typischerweise zwischen 5 und 12 Jahren auf. Es gibt eine Disposition gewisser Rassen (z. B. Zwergschnauzer, Miniaturpudel und einige Terrierarten), während diese Erkrankung bei anderen Arten (Boxer, Deutscher Schäferhund oder Golden Retriever) selten auftritt.

Der canine DM weist einige Gemeinsamkeiten mit dem humanen Typ-1-Diabetes auf und ähnelt nach Meinung einiger Autoren dem beim Menschen beschriebenen Typ des „latent autoimmune diabetes with onset in adults“ (LADA) [26]. Short et al. [27] konnten zeigen, dass beim Hund CTLA4-Promotor-Polymorphismen mit dem gehäufteten Auftreten von DM assoziiert sind.

Bei nicht-kastrierten weiblichen Tieren tritt DM gehäuft auf. Das ist dadurch zu erklären, dass hohe Progesteronkonzentrationen die Sekretion von Wachstumshormon stimulieren und damit eher zur Hyperglykämie führen. Hündinnen sind wegen des lang dauernden Diöstrus (die Pseudogravidität ist bei Hündinnen physiologisch) und durch Graviditäten bzw. durch die Verabreichung von synthetischen Gestagenen zur Läufigkeitsunterdrückung besonders gefährdet. Da sich in den USA und Großbritannien in den vergangenen Jahrzehnten eine frühe Kastration der Tiere weitgehend durchgesetzt hat, besteht in den Statistiken dieser Länder nur mehr ein geringer Überhang der Fälle bei weiblichen Tieren [24]. Die Diagnose erfolgt aufgrund der Krankengeschichte und der persistierenden Hyperglykämie. Da die Erkrankung meist schleichend beginnt, wird sie vom Tierbesitzer manchmal nicht wahrgenommen und in etlichen Fällen wird erst mit Eintritt schwerer Störungen (Fressunlust, Lethargie, Erbrechen und Dehydratation) tierärztliche Hilfe in Anspruch genommen.

Die häufigsten Ursachen für eine Hyperglykämie sind beim Hund ein DM, Hyperadrenokortizismus oder diabetogene Medikamente, wie z. B. synthetische Glukokortikoide oder Gestagene. Im Gegensatz zu Katzen ist das Auftreten einer Stresshyperglykämie selten.

Die meisten diabetischen Hunde benötigen Insulin (Typ-1-Diabetes), peroral zu verabreichende Medikamente haben sich nicht bewährt.

Die Insulinverabreichung ist in den meisten Fällen erfolgreich, es gibt jedoch immer wieder Fälle mit Komplikationen,

wie Hypoglykämie, bzw. treten als Spätfolgen des DM vermehrt Katarakte auf.

Nephropathien und Neuropathien sind bei Hunden mit DM eher selten, was darauf zurückgeführt wird, dass die Lebensspanne von Hunden deutlich kürzer ist als jene von Menschen und so die Spätfolgen von Glykierungen nicht so häufig auftreten.

Feliner Diabetes mellitus

Diese Erkrankung zählt zu den häufigsten Endokrinopathien bei dieser Tierart. Bei Katzen ist die Inzidenz etwa 1:800, Kater und Kätzinnen sind im gleichen Maße betroffen. Bei beiden Geschlechtern tritt der DM zumeist ab dem 7.–9. Lebensjahr auf.

Die Diagnose ist aufgrund der Symptome Polyurie/Polydipsie, Gewichtsverlust sowie der erhöhten Blutglukosekonzentration und der Glukosurie zu stellen. Bei der Beurteilung der Blutglukosekonzentrationen ist zu beachten, dass Katzen eine stressbedingte Hyperglykämie aufweisen können. Glukosurie kann auch bei Nierenversagen auftreten und die Fruktosaminkonzentration kann bei Hyperproteinämie oder Hyperthyroidismus irreführend sein. Es wird empfohlen, bei akut erkrankten Katzen auch die β -Hydroxybutyratkonzentration im Plasma zur Absicherung der Diagnose zu messen [28].

Auch bei Katzen gibt es eine gewisse Prädisposition verschiedener Rassen für diese Erkrankung. So berichten Leder et al. [29], dass DM bei Burmesen häufiger auftritt als bei anderen Rassen. Allerdings war das Alter bei der Diagnosestellung bei den Burmesen deutlich höher (13,6 Jahre) als bei den anderen Rassen.

Die meisten Autoren stimmen darin überein, dass bei Katzen zumeist eine Diabetesform auftritt, die ähnlich dem Diabetes mellitus Typ 2 des Menschen ist [30]. Bei der Katze kommt es beim DM zur beeinträchtigten Glukosetoleranz und häufig zur Ablagerung von β -Amyloid im Pankreas. Dieses Amyloid wird als Sekundärerkrankung einer Dysfunktion der Betazellen beschrieben. Ähnlich wie bei Hunden wirken auch bei Katzen das Cushing-Syndrom oder Gestagene begünstigend auf die Manifestation eines DM.

Eine Besonderheit im Verlauf des DM bei Katzen ist der „transiente“ DM [31, 32]. Dabei kommt es Wochen oder Monate nach Diagnosestellung und Behandlungsbeginn dazu, dass die Tiere ohne Medikamente normoglykämisch bleiben. Zini et al. [31] konnten zeigen, dass es im Verlauf des felinen Diabetes bei 50 % der Tiere zu einer Remission kommt.

Die Feststellung des Insulinbedarfs ist schwierig; die ausgeprägte Stresshyperglykämie bei Katzen erschwert das Glukosemonitoring durch die Besitzer, da bereits die Blutentnahme aus dem Ohr bzw. das manchmal dafür erforderliche Fixieren der Tiere einen Blutzuckeranstieg bewirken kann.

Bei Katzen gibt es wenige Berichte über Antikörper gegen verabreichtes Insulin, eine verzögerte Resorption von langwirkenden Insulinen von der subkutanen Einstichstelle wurde

allerdings als Ursache einer schlechten Insulinwirkung beschrieben.

Die Behandlung des DM bei Fleischfressern erfolgt durch diätetische Maßnahmen und Verabreichung von Insulin. Bei der Katze können auch orale Blutzuckersenkern verabreicht werden. Bei Katzen ist jedoch das Eingeben von Medikamenten durch die Tierbesitzer manchmal schwierig, sodass in diesen Fällen auch Insulin verabreicht wird.

Bei Hunden und Katzen wird häufig Insulin vom Schwein verwendet (z. B. 70 % kristallines und 30 % amorphes Zink-Insulin), da Insulin vom Schwein strukturell fast dem Insulin des Hundes entspricht und auch dem Insulin der Katze ähnlich ist.

Insulinome sind die häufigsten Tumoren des endokrinen Pankreas beim Hund. Die Inzidenz dieser Erkrankung ist niedrig, jedoch neigt dieser Tumor zur Metastasierung und bei ca. der Hälfte der Fälle sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vorhanden [33]. Bei Katzen gelten Insulinome als sehr seltene Erkrankung [34].

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Acknowledgement

Der Autor dankt Dr. Claudia Ouschan für die Überlassung der Bilder.

Literatur:

1. Europäisches Übereinkommen zum Schutz von Heimtieren. Straßburg/Strasbourg, 13.XI.1987. Amtliche Übersetzung Deutschlands: <http://conventions.coe.int/Treaty/ger/Treaties/Html/125.htm> [gesehen 04.11.2011].
2. Cox JE. Estrone and equilin in the plasma of the pregnant mare. *J Reprod Fert* 1975; 23: 463–8.
3. Schatz S, Palme R. Measurement of faecal cortisol metabolites in cats and dogs: A non-invasive method for evaluating adrenocortical function. *Vet Res Com* 2001; 4: 271–87.
4. Palme R, Fischer P, Schildorfer H, et al. Excretion of infused C-14-steroid hormones via faeces and urine in domestic livestock. *Anim Reprod Sci* 1996; 43: 43–63.
5. Sauerwein H, Müller U, Brussel H, et al. Establishing baseline values of parameters potentially indicative of chronic stress in red deer (*Cervus elaphus*) from different habitats in western Germany. *Eur J Wildl Res* 2004; 50: 168–72.
6. Walker D. Pregnancy diagnosis. *Vet Rec* 1977; 100: 396–9.
7. Feldman EC, Nelson RW. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd ed. Saunders, St. Louis, Mo, 2004.
8. Reusch CE. Hyperadrenocorticism. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Elsevier-Saunders, St. Louis, 2005; 1592–610.
9. Döcke F. Nebennierenrinde. In: *Veterinärmedizinische Endokrinologie*. 3. Aufl. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart-Jena, 1994; 309–56.
10. Ellenberger C, Dolken M, Uhlig A, et al. Potential treatments for insulin resistance in the horse: A comparative multi-species review. *Vet J* 2010; 186: 282–91.
11. Tinworth KD, Harris PA, Sillence MN, et al. Potential treatments for insulin resistance in the horse: A comparative multi-species review. *Vet J* 2010; 186: 282–91.
12. Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: Part I. *Can Vet J* 2010; 51: 63–9.
13. Greco DS. Hypoadrenocorticism in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007; 22: 32–5.
14. Timmermans-Sprang E, Rao N, Mol J. Transactivation of a growth hormone (GH) promoter-luciferase construct in canine mammary cells. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 34: 403–10.
15. Kooistra HS, Okkens AC. Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 167–72.
16. Hurty CA, Flatland B. Feline acromegaly: A review of the syndrome. *J American Hosp Ass* 2005; 41: 292–7.
17. Wucherer KL, Wilke V. Thyroid cancer in dogs: an update based on 638 cases (1995–2005). *J American Hosp Ass* 2010; 46: 249–54.

18. Barber LG. Thyroid tumors in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 755–73.
19. Gershwin LJ. Autoimmune diseases in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 439–57.
20. Daminet S. Canine hypothyroidism: update on diagnosis and treatment. *Eur J Companion Animal Pract* 2010; 20: 193–7.
21. Garcia-Rodriguez MB, Perez-Garcia CC, Rios-Granja MA, et al. Renal handling of calcium and phosphorus in experimental renal hyperparathyroidism in dogs. *Vet Res* 2003; 34: 379–87.
22. Dimopoulou M, Kirpensteijn J, Nielsen DH, et al. Nutritional secondary hyperparathyroidism in two cats – Evaluation of bone mineral density with dual-energy X-ray absorptiometry and computed tomography. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010; 23: 56–61.
23. Gale EAM. Do dogs develop autoimmune diabetes? *Diabetologia* 2005; 48: 1945–7.
24. Catchpole B, Ristic JM, Fleeman LM, et al. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia* 2005; 48: 1948–56.
25. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar A, et al. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: Incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Int Med* 2007; 21: 1209–16.
26. Davison LJ, Weenink SM, Christie MR, et al. Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 126: 83–90.
27. Short AD, Saleh NM, Catchpole B, et al. CTLA4 promoter polymorphisms are associated with canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 2010; 75: 242–52.
28. Zeugswetter F, Handl S, Iben C, et al. Efficacy of plasma beta-hydroxybutyrate concentration as a marker for diabetes mellitus in acutely sick cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 300–5.
29. Lederer R, Rand JS, Jonsson NN, et al. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *Vet J* 2009; 179: 254–8.
30. Mori A, Lee P, Takemitsu H, et al. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Vet Res Com* 2009; 33: 211–26.
31. Zini E, Hafner M, Osto M, et al. Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus. *J Vet Int Med* 2010; 24: 1314–21.
32. Nelson RW, Griffey SM, Feldman EC, et al. Transient clinical diabetes mellitus in cats: 10 cases (1989–1991). *J Vet Int Med* 1999; 13: 28–35.
33. Robben JH, Pollak Y, Kirpensteijn J, et al. Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 15–22.
34. Greene SN, Bright RM. Insulinoma in a cat. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 38–40.



Ao. Univ.-Prof. Dr. Erich Möstl

1971–1977 Studium der Veterinärmedizin an der Veterinärmedizinischen Universität Wien. 1977 Assistent am Institut für Biochemie der Veterinärmedizinischen Universität Wien und Promotion zum Dr. med. vet. 1978 Habilitation für das Fach Biochemie. 1997 Verleihung des Berufstitels a.o. Universitätsprofessor. Derzeit am Institut für Chemie und Biochemie tätig.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
Tel. 0316/385-80252,
Fax 0316/385-3428
E-Mail: harald.dobnig@medunigraz.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Produktion:

Krause & Pachernegg GmbH
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck:

Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: EUR 40,-/Jahr, im Ausland zusätzlich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-

tung, 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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

1. Bezeichnung des Arzneimittels: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) (Mix50) 100 E/ml, Injektions-suspension in [Patronen/ 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 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) (Mix50) ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro 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., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand: April 2011**

Typ-2-Diabetes

Patienten fühlen sich bei der intensivierten Insulintherapie oft überfordert.



Lösungen von Lilly Diabetes
geben Ihren Patienten Zuversicht!

- Das bestdokumentierte analoge Mahlzeiteninsulin¹
- HumaPen® Luxura™ - exakt und zuverlässig²
- Umfassendes Service für Typ-2-Diabetiker³

Humalog®

insulin lispro (rDNA origin) injection

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

ATDBT00101, Dezember 2010

¹ Medline Pubmed Review, Dezember 2010; Suchkriterien: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisine

² Gebrauchsanleitung HumaPen® Luxura™; Stand 2010

³ z.B. Conversation Map™ - "Beginn einer Insulintherapie"

Lilly
Antworten, auf die es ankommt.

Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie

H. Mönig, C. Domm, J. Wegner

Kurzfassung: Gynäkomastie ist ein häufiges Phänomen, das meistens harmlos ist (z. B. bei der persistierenden Pubertätsgynäkomastie), aber auch Symptom einer schwerwiegenden Erkrankung sein kann (z. B. Hoden- oder Nebennierenrindenzirrhose). Eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung ermöglichen die wichtige Differenzierung zwischen echter Gynäkomastie und Pseudogynäkomastie. Im letzteren Fall sind nach Aufklärung des Patienten über die Gutartigkeit des Befundes keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei echter Gynäkomastie sollten die möglichen Differenzialdiagnosen in strukturierter Weise abgearbeitet bzw. eine Überweisung zum Spezialisten erwogen werden.

Ätiologisch kann man die endokrinen Störungen im engeren Sinne (z. B. Hypogonadismus bei Klinefelter-Syndrom) von primär nicht-endokrinen Erkrankungen abgrenzen, die indirekt zu einem hormonellen Ungleichgewicht führen (z. B. Le-

berzirrhose). Wichtig ist eine vollständige Medikamentenanamnese, da zahlreiche Arzneimittel zu Gynäkomastie führen können.

Für eine konservative Behandlung eignen sich nur Patienten in der floriden proliferativen Phase der Erkrankung; ansonsten kommen operative Verfahren zum Einsatz.

Schlüsselwörter: Gynäkomastie, Diagnose, Behandlung

Abstract: Gynecomastia: Diagnosis and Treatment.

Gynecomastia is a frequent clinical observation which in most cases does not threaten the patient (eg, pubertal gynecomastia), but can be indicative of serious diseases (such as testicular or adrenocortical carcinoma). A careful history and physical examination help to differentiate between pseudogynecomastia, a condi-

tion which does not require further measures other than information of the patient, and true gynecomastia.

If true gynecomastia is present, differential diagnosis should be made using a structured algorithm, and referral to a specialized institution should be considered.

Endocrine disorders (eg, hypogonadism in Klinefelter's syndrome) can cause gynecomastia, as can non-endocrine diseases with consecutive hormonal disturbances, as seen in liver cirrhosis. A careful drug history is mandatory as gynecomastia can be a side-effect of numerous drugs.

Pharmacotherapy is only beneficial if started early in the course of the disease; in all other cases, surgery should be considered if the patient wishes to be treated. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 34–8.**

Key words: gynecomastia, diagnosis, treatment

■ Einleitung

Unter Gynäkomastie versteht man die Erscheinungsform einer weiblichen Brustkontur beim Mann. In einem engeren Sinn ist damit die echte Proliferation des auch beim Mann angelegten submamillären Brustdrüsengewebes gemeint, abzugrenzen von der Pseudogynäkomastie, die durch eine Vermehrung des Fettgewebes entsteht (Abb. 1). Differenzialdiagnostisch sollten außerdem eine Polythelie (überzählige Mamille) und eine Polymastie (überzähliger Drüsenkörper) bedacht werden [1].

Klinisch kann eine echte Gynäkomastie angenommen werden, wenn sich palpatorisch submamillär gelegenes konzentrisches und scheibenartig entwickeltes Drüsengewebe abgrenzen lässt. Eine Quantifizierung kann klinisch anhand der Tanner-Stadien erfolgen (Abb. 2) [2].

In etwa der Hälfte der Fälle tritt Gynäkomastie bilateral auf [3, 4]. Bei einseitigen Formen sollte immer das beim Mann allerdings sehr seltene Mammakarzinom ausgeschlossen werden.

Belegen die anamnestischen und klinischen Befunde eine Pseudogynäkomastie, so sind keine weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erforderlich [4]. In der Praxis wird aus Sorge um einen möglicherweise schwerwiegenden Befund dennoch meist das in Abbildung 3 dargestellte differenzialdiagnostische Programm abgearbeitet.



Abbildung 1: (a) Pseudogynäkomastie bei einem endokrin gesunden Mann mit Adipositas. Reguläre männliche Sekundärbehaarung. (b) Echte Gynäkomastie bei Klinefelter-Syndrom (Karyotyp XXXY). Fehlende männliche Sekundärbehaarung.

Das Phänomen „Gynäkomastie“ ist außerordentlich häufig: Die Prävalenz wird mit 60–90 % bei Neugeborenen, 50–60 % bei Heranwachsenden und bis zu 70 % bei 50–69-jährigen Normalpersonen angegeben [3]. Die hohe Prävalenz bei älteren Männern ist wahrscheinlich durch eine im Alter zunehmende Aromataseaktivität sowie den oft höheren Fettanteil in der Körperzusammensetzung bedingt, der seinerseits wiederum zu einer höheren Aromataseaktivität führt [4].

Jede Form von Gynäkomastie (außer beim Mammakarzinom) ist letztlich Ausdruck eines Ungleichgewichts zwischen Androgen- und Östrogenwirkung am Brustdrüsengewebe. Allerdings ist diese Imbalance nicht immer mit der Messung der peripheren Hormone erfassbar. In etwa 25 % der Fälle werden keine Ursachen nachgewiesen („idiopathische Gynäkomastie“).

■ Differenzialdiagnose

Persistierende Pubertätsgynäkomastie

Die häufig zu beobachtende Pubertätsgynäkomastie wird dadurch erklärt, dass in den mittleren und späten Pubertätsstadien in den Hoden und in peripheren Geweben relativ viel

Eingelangt am 24. Oktober 2011; angenommen am 30. Oktober 2011;
Pre-Publishing Online am 15. Dezember 2011

Aus dem Bereich Endokrinologie-Diabetologie-Osteologie, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Heiner Mönig, Bereich Endokrinologie-Diabetologie-Osteologie, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, D-24105 Kiel, Arnold-Heller-Straße 3 (Haus 6); E-Mail: heiner.moenig@uk-sh.de

Östrogen produziert wird, während die Testosteronsekretion noch nicht das adulte Niveau erreicht hat. Die Pubertätsgynäkomastie tritt üblicherweise mit 13 oder 14 Jahren auf, dauert ca. 6 Monate an und bildet sich dann zurück. Bei ca. 5 % der Betroffenen hält sie aber an und ist dann als „persistierende Pubertätsgynäkomastie“ für einen großen Anteil der Fälle junger Erwachsener verantwortlich, die sich mit Gynäkomastie vorstellen [4].

Exogen induzierte Gynäkomastie

Sehr viele Medikamente, Drogen, Alkohol und Anabolika können eine Gynäkomastie verursachen (Tab. 1). Eine vollständige Anamnese in dieser Richtung ist deshalb wichtig und sollte immer auch die Frage nach Substanzen zum Muskelaufbau sowie rezeptfreien „pflanzlichen“ Präparaten einschließen, die den Patienten oftmals nicht als Medikamente bewusst sind.

In diesen Kontext gehören auch die allerdings sehr selten beschriebenen Fälle von Gynäkomastie durch Umwelt- und Ernährungseinflüsse (z. B. Soja-Milch [9]) sowie durch externe Anwendung von Lotionen, Seifen und Shampoos mit Lavendel- und Teebaumölzusätzen [10].

Primär endokrine Erkrankungen und Hormon-exzess-Syndrome

Bei den Erkrankungen, die mit dem Symptom „Gynäkomastie“ einhergehen, kann man die endokrinen Störungen im engeren Sinne unter Einschluss der tumorbedingten Hormon-exzesssyndrome von primär nicht-endokrinen Erkrankungen abgrenzen, die indirekt zu einem hormonellen Ungleichgewicht führen.

- Hypogonadismus (primär, z. B. Klinefelter-Syndrom, oder sekundär/tertiär bei hypophysären oder hypothalamischen Störungen)
- Androgen-Resistenzsyndrome
- Hyperprolaktinämie
- Hyperthyreose (über gesteigerte Aromataseaktivität und SHBG-Erhöhung mit relativ mehr Androgen- als Estrogenbindung [4])
- Tumoren
 - Hodentumoren mit Estradiol-Produktion (Leydig-Zell- oder Sertoli-Zell-Tumoren)

- Gonadale oder extragonadale Keimzelltumoren mit hCG-Produktion (siehe Kasuistik 1 im Anhang)
- Nebennierenrindentumoren (Produktion von Androstendion und Dehydroepiandrosteron mit peripherer Konversion in Östrogene (siehe Kasuistik 2 im Anhang))

Primär nicht-endokrine Erkrankungen

- Chronische Leberinsuffizienz
- Chronische Hämodialysetherapie

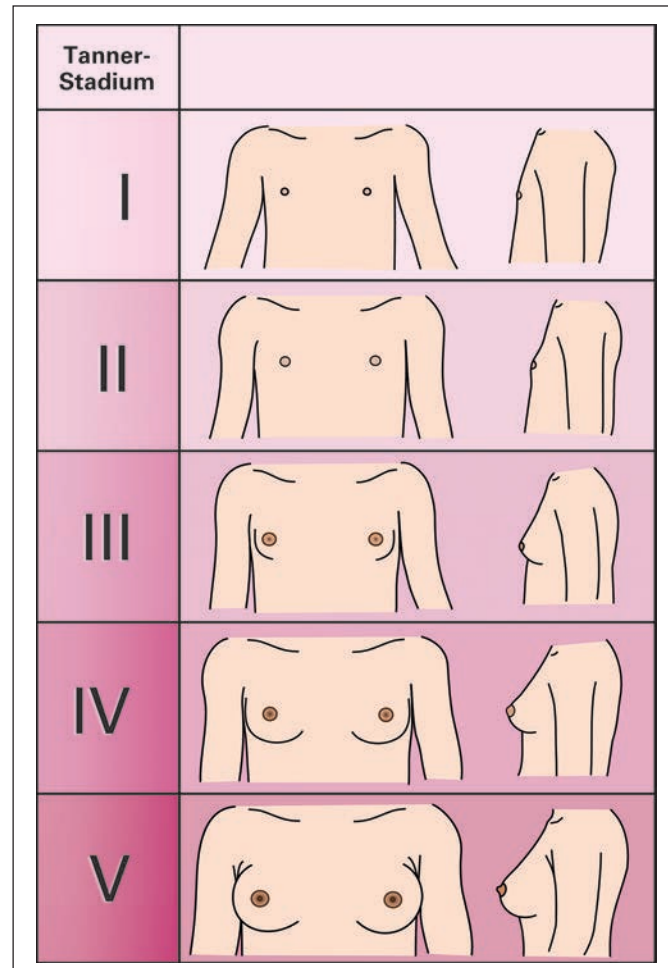


Abbildung 2: Tanner-Stadien der weiblichen Brustentwicklung. Aus: [Wikimedia Commons, Creative Commons 3.0. Attribution-ShareAlike. Michael Komorniczak (Poland)].

Tabelle 1: Substanzen, die eine Gynäkomastie verursachen können. Nach [4–8].

Substanzgruppe	Wirkstoff
Hormone	Androgene, anabole Steroide, Östrogene, Östrogen-Agonisten, hCG
Androgenrezeptor-Antagonisten	Flutamid, Bicalutamid, Cyproteronacetat
GnRH-Agonisten	Leuprorelin, Goserelin
Antibiotika	Metronidazol, Ketokonazol, Minocyclin, Isoniazid
Magensäureblocker	Cimetidin (für Ranitidin und Omeprazol heterogene Datenlage)
Chemotherapeutika	Methotrexat, alkylierende Substanzen, Vinca-Alkaloide
Kardiovaskulär wirksame Substanzen	Amiodaron, Digoxin, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten (Diltiazem, Verapamil, Nifedipin), α -Methyldopa, Spironolacton, Reserpin, Minoxidil
Psychotrope Substanzen	Diazepam, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Haloperidol, atypische (Zweitgenerations-) Antipsychotika (z. B. Risperidon)
Verschiedene	HIV-Therapeutika (speziell Protease-Inhibitoren), D-Penicillamin, Phenytoin, Theophyllin, Metoclopramid, Marihuana, Opioide, Amphetamine

- Prostatakarzinom unter antiandrogener Therapie
- Mammakarzinom des Mannes: Das Mammakarzinom des Mannes macht < 1 % aller Mammakarzinome aus.

Klinische Hinweise [4] sind:

- Einseitigkeit,
- derber unverschieblicher Tumor,
- exzentrische Lage (also nicht submamillär),
- Sekretion aus der Mamille,
- Hautveränderungen,
- Lymphadenopathie.

Abbildung 3 bietet einen diagnostischen Algorithmus zur Ursachenklärung bei Gynäkomastie.

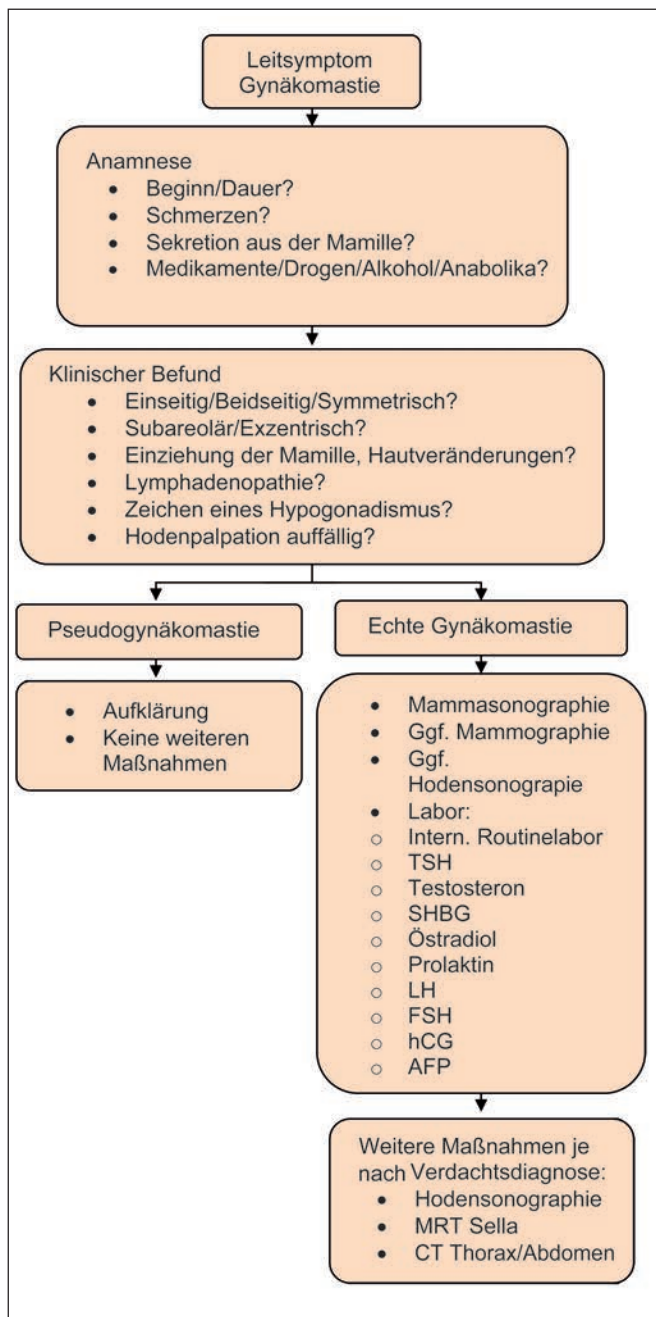


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Evaluierung des Leitsymptoms „Gynäkomastie“.

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; hCG: humanes Choriongonadotropin; LH: luteinisierendes Hormon; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie

Therapie

Nach sorgfältiger Klärung der Ursache stellen sich 2 Fragen: Liegt eine behandelbare Grunderkrankung oder eine medikamentös/toxisch induzierte Problematik vor?

Wird eine solche gefunden, z. B. ein Klinefelter-Syndrom oder ein Hodentumor, muss sich selbstverständlich die adäquate Therapie anschließen bzw. wenn möglich die als ursächlich vermutete Medikation abgesetzt werden.

Ist die Gynäkomastie therapiebedürftig?

Bei persistierender Pubertätsgynäkomastie wird seitens der Patienten nach Aufklärung über die Gutartigkeit des Phänomens oftmals kein weiterer Handlungsbedarf gesehen. Da im weiteren Verlauf über etwa ein Jahr fibrosierende Prozesse die Brustdrüsenproliferation ablösen, bilden sich die Schmerzen zurück; eine medikamentöse Therapie ist dann allerdings auch nicht mehr effektiv. Auf der anderen Seite kann der äußere Aspekt gerade beim Jugendlichen oder jungen Erwachsenen zu erheblichen psychischen Belastungen führen, sodass in solchen Fällen auch eine konsequente Therapie angeboten werden sollte.

Für die Therapie der nicht durch eine anderweitige Grunderkrankung behandelbaren Gynäkomastie kommen grundsätzlich folgende Möglichkeiten in Betracht:

- Operation
- Pharmakotherapie
- Radiotherapie

Pharmakotherapie

Für die konservative Therapie eignen sich nur Patienten mit einer kurzen Anamnese (wenige Monate), also in der floriden proliferativen Phase der Gynäkomastie. In diesen Fällen werden auch häufig Schmerzen beklagt. Hier kommen vor allem die selektiven Östrogen-Rezeptormodulatoren zum Einsatz (Tamoxifen, seltener Raloxifen, obwohl in einer Studie wirksamer als Tamoxifen [11]). Die verfügbare Literatur bezieht sich allerdings vorwiegend auf die Behandlung von Männern mit Prostatakarzinom. Bei Patienten außerhalb dieser Indikationsgruppe wurden meist solche mit schmerzhafter idiopathischer Gynäkomastie behandelt. Dabei wurde Tamoxifen in Dosierungen von 10–40 mg/Tag über Zeiträume von 1–4 Monaten verabreicht [12, 13]. Die Ergebnisse für Tamoxifen waren in diesen Serien positiv mit Regression der Gynäkomastie bei fast allen Patienten und minimalen Nebenwirkungen (z. B. Wadenschmerzen) [12]; allerdings wurde auch ein Fall einer koronaren Embolie bei einem 64-jährigen Mann beschrieben [14]. Falls man sich zu einer solchen („Off-label“-) Behandlung entschließt, sollte nach entsprechender Aufklärung Tamoxifen in einer Dosierung von 20 mg/Tag für bis zu 3 Monate eingesetzt werden [4].

Erste positive Daten liegen auch für den Aromatase-Inhibitor Anastrozol vor (1 mg/Tag über 6 Monate bei Adoleszenten [15]). Therapieversuche wurden auch mit Clomifencitrat, Danazol, Testolacton sowie lokaler Applikation von Dihydrotestosteron durchgeführt (Einzelheiten bei [1]).

Operation

Aufgrund des sofortigen Effekts und des bei diesen jungen Patienten in der Regel minimalen Operationsrisikos favorisieren wir bei den meisten Patienten eine chirurgische Korrektur,

in der Regel als subkutane Mastektomie über einen periareolären Zugang mit oder ohne Fettabsaugung. Vorher muss der Patient die Frage der Kostenübernahme mit der Krankenkasse klären; leider wird diese oft zunächst mit der Begründung abgelehnt, dass es sich um einen kosmetisch-chirurgischen Eingriff handelt. Argumentativ wird nach unserer Erfahrung auf Seiten der Kostenträger die psychische Belastung eher als nachrangig angesehen; entscheidend sind der Nachweis echten Brustdrüsengewebes und die Darstellung der daraus resultierenden Folgen, z. B. Schmerzen.

Radiotherapie

Eine Radiotherapie wird bei dieser Indikation nicht empfohlen.

Gynäkomastie unter antiandrogener Therapie beim Prostatakarzinom

Für die Prävention und Behandlung der Gynäkomastie als Folge einer antiandrogenen Therapie beim Prostatakarzinom wird derzeit eine Bestrahlung oder Pharmakotherapie mit selektiven Östrogen-Rezeptormodulatoren (z. B. Tamoxifen 20 mg/Tag) eingesetzt. Für Einzelheiten wird auf die einschlägige urologische und andrologische Literatur verwiesen (Leitlinien unter <http://www.prostatakrebs-selbsthilfe.net/s3-leitlinie-prostatakarzinom.pdf>).

Relevanz für die Praxis

Gynäkomastie ist ein häufiges Phänomen, das meistens harmlos ist, aber auch Symptom einer schwerwiegenden Erkrankung sein kann. Sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung ermöglichen die wichtige Differenzierung zwischen echter Gynäkomastie und Pseudogynäkomastie. Im letzteren Fall sind nach Aufklärung des Patienten über die Gutartigkeit des Befundes keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei echter Gynäkomastie sollten die möglichen Differenzialdiagnosen in strukturierter Weise abgearbeitet bzw. eine Überweisung zum Spezialisten erwogen werden. Für eine konservative Behandlung eignen sich nur Patienten in der floriden proliferativen Phase der Erkrankung; ansonsten kommen operative Verfahren zum Einsatz.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Jacobie JW, Kliesch S. Gynäkomastie: Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2567–71.
2. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1962.
3. Johnson RE, Kermott CA, Murad MH. Gynecomastia – evaluation and treatment options. Ther Clin Risk Manag 2011; 7: 145–8.
4. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; 357: 1229–37.
5. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. Cleve Clin J Med 2004; 71: 511–7.
6. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. Can Fam Physician 2010; 56: 344–5.
7. García Rodríguez A, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. Br Med J 1994; 308: 503–6.
8. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. Mayo Clin Proc 2009; 84: 1010–5.
9. Martinez J, Lewi JE. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. Endocr Pract 2008; 14: 415–8.
10. Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med 2007; 356: 479–85.
11. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. J Pediatr 2004; 145: 71–6.
12. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, et al. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. Breast 2006; 15: 276–80.
13. Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. Clin Ther 1987; 9: 483–7.
14. Van de Walle S, Dujardin K. A case of coronary embolism in a patient with paroxysmal atrial fibrillation receiving tamoxifen. Int J Cardiol 2007; 123: 66–8.
15. Mauras N, Bishop K, Merinbaum D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2975–8.

Prof. Dr. med. Heiner Mönig

Geboren 1954. 1978–1984 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum und der Universität Essen, 1984 Approbation. 1986 Promotion zum Dr. med. magna cum laude. 1990–1991 Stipendiat der Fogarty-Stiftung an den National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. 1992 Anerkennung als Arzt für Innere Medizin, 1993 Teilgebietsbezeichnung Endokrinologie. 1996 Habilitation im Fach Innere Medizin, 2001 Ernennung zum apl. Professor für Innere Medizin. Seit 2010 Leiter des Bereichs Endokrinologie, Diabetologie und Osteologie der Klinik für Innere Medizin I des UKSH/Campus Kiel.



Anhang: Kasuistiken

Patient 1, 29 a, männlich

Vorstellungsgrund:

- Zirka 6 Monate vor der Konsultation Gynäkomastie beidseits bemerkt mit Progredienz während der ersten 6 Wochen, dann konstant
- Leichte allgemeine Leistungsminderung, Libidoverlust

Klinischer Befund:

- Deutliche beidseitige Gynäkomastie
- Hoden palpatorisch nicht sicher auffällig

Labor*

Parameter	Ermittelter Wert	Normbereich
17-β-Östradiol	102 ng/l	< 54
Prolaktin	462 mU/l	< 340
Testosteron	10,7 ng/ml	3–9
LH	< 0,7 mIU/ml	1–8
FSH	< 0,1 mIU/ml	2–10
β-HCG	65,5 mIU/ml	< 5,0

* Erklärung: HCG-Sekretion durch den testikulären Keimzelltumor führt zur Stimulation der testikulären Testosteron- und Estradiol-Sekretion (aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von HCG mit LH) sowie Umwandlung von Testosteron in Estradiol und dies wiederum zur Suppression der hypophysären LH- und FSH-Sekretion sowie zur leichten Stimulation der Prolaktin-Sekretion.

Diagnose: Metastasierter Hodentumor (Seminom)

Patient 2, 34 a, männlich

Vorstellungsgrund:

- Freundin hat Gynäkomiastie bemerkt
- Druckgefühl im Unterbauch bei Yogaübungen

Klinischer Befund:

- Deutliche beidseitige Gynäkomiastie bei erhaltener Brustbehaarung (Abb. 4)



Abbildung 4:
Deutliche beidseitige Gynäkomiastie bei erhaltener Brustbehaarung

Labor		
Parameter	Ermittelter Wert	Normbereich
Freies Cortisol im Urin	988 µg/24 h	20–100
DHEA-S	1599 µg/dl	160–449
Androstendion	5,1 µg/dl	0,30–3,10
17-β-Östradiol	84,7 pg/ml	< 54

Diagnose: Metastasiertes Nebennierenrindenkarzinom

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Sevikar® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierter mikrokristalliner Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Sevika® HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; Calciumkanalblocker und Diuretika. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information:** Dezember 2010.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Euthyrox® 25 µg-Tabletten, Euthyrox® 50 µg-Tabletten, Euthyrox® 75 µg-Tabletten, Euthyrox® 88 µg-Tabletten, Euthyrox® 100 µg-Tabletten, Euthyrox® 112 µg-Tabletten, Euthyrox® 125 µg-Tabletten, Euthyrox® 137 µg-Tabletten, Euthyrox® 150 µg-Tabletten, Euthyrox® 175 µg-Tabletten, Euthyrox® 200 µg-Tabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette Euthyrox 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Enthält Lactose-Monohydrat **Anwendungsgebiete:** Euthyrox 25–200 Mikrogramm: • Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage; • Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig vom postoperativen Hormonstatus; • Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose; • Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom; Euthyrox 25–100 Mikrogramm • Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose; Euthyrox 100/150/200 Mikrogramm: • diagnostischer Schilddrüsen-suppressionstest **Gegenanzeigen:** • Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile; • Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose. • Eine Therapie mit Euthyrox darf nicht begonnen werden bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankreatitis. • Eine Begleitbehandlung mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2010



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

Referenzen:

- Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30: 1979–1987.
- Daten von MSD Österreich
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007; 194–205.

Bezeichnung des Arzneimittels: Velmetia 50 mg/850 mg Filmtabletten; Velmetia 50 mg/1000 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 50 mg Sitagliptin (als Phosphat 1 H₂O) und 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon K29/32 (E 1201), Natriumdodecylsulfat, Natriumstearatylfumarat; **Tablettenüberzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Velmetia ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Velmetia ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. **Gegenanzeigen:** Velmetia ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; diabetischer Ketoazidose; diabetischem Präkoma; mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie: Dehydratation, schweren Infektionen, Schock, intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln; akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie: Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich stattgefundenem Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörung; akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus; Stillzeit. **Inhaber der Zulassung:** Merck, Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire, EN 11 9BU, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb in Österreich:** Kwizda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD07.

Weitere Angaben zu Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen



ACTOS® 15 mg Tabletten / ACTOS® 30 mg Tabletten / ACTOS® 45 mg Tabletten

Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 15 mg oder 30 mg oder 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede 15 mg Tablette enthält 92,87 mg Lactose-Monohydrat, jede 30 mg Tablette enthält 76,34 mg Lactose-Monohydrat, jede 45 mg Tablette enthält 114,51 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4). **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Pioglitazon wird, wie unten beschrieben, als Zweit- oder Drittlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus angewendet: als **Monotherapie:** • bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist; als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit: • Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; • einem Sulfonylharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist; als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit • Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. • Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4). Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4). **Gegenanzeigen:** Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit: • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; • Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV); • eingeschränkter Leberfunktion; • diabetischer Ketoazidose; • bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte; • ungeklärter Makrohämaturie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03; **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 28 Stück. **Stand der Information:** Dezember 2011. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33–35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

COMPETACT™ 15 mg/850 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokrystalline Cellulose, Povidon (K30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). *Filmüberzug:* Hypromellose, Macrogol (8000), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Competact ist angezeigt als Zweitlinientherapie des Typ 2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4). **Gegenanzeigen:** Competact ist kontraindiziert bei Patienten mit: • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; • Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV); • bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte; • ungeklärter Makrohämaturie; • akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock; • Leberfunktionsstörungen; • akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus; • diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma; • Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4). Akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: • Dehydratation; • schwere Infektionen; • Schock; • intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4); • Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD05. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 56 Stück. **Stand der Information:** Dezember 2011. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33–35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



Bezeichnung des Arzneimittels: Sandostatin® 0,1 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,5 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,05 mg/ml – Ampullen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle enthält 0,1 mg / 0,5 mg / 0,05 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokrin aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinome mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrotische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H₂-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum) – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastroösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z. B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02; **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien; **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig.

Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand:** 08/2011

Bezeichnung des Arzneimittels: Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Sandostatin LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35 % des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17 %. 1 Fertigspritze (Suspensionierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen; – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinome mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle; – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen; – Glukagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom; – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie; – GRFome. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig.

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Stand:** 08/2011



■ Vitamin D Intoxication with Severe Hypercalcemia due to Manufacturing and Labeling Errors of Two Dietary Supplements Made in the United States

Araki T, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3603.

Abstract

Context: More than 50 % of Americans use dietary supplements, and 60–70 % fail to report this use to their physicians. Intoxication from vitamin D supplements has been rarely reported but may now occur more frequently. This may be attributable to an increase in vitamin D supplement intake due to the findings that deficiency is common and has been associated with a number of disease states.

Objective: We report two cases of vitamin D intoxication with dietary supplements made in the United States caused by manufacturing and labeling errors.

Methods: Case histories were obtained, and serial laboratory data (calcium and vitamin D metabolites) were measured. Each dietary supplement was analyzed by UV spectrophotometry followed by HPLC.

Results: In both cases, repetitive inquiries were required to elicit the use of dietary supplements. Because of significant manufacturer errors and a labeling error, patients had been consuming more than 1000 times the recommended daily dose of vitamin D₃. Hypercalcemia is directly proportional to serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] but not 1,25-dihydroxyvitamin D levels. It took approximately 1 yr to normalize 25(OH)D levels. However, once 25(OH)D levels decreased below 400 ng/ml, both patients became normocalcemic and asymptomatic without long-term sequelae.

Conclusions: Although rare, vitamin D intoxication should be considered in the differential diagnosis of hypercalcemia. Patients should be asked whether they are using dietary supplements, and serial questioning may be required because patients may not consider these supplements to be potential health risks. Errors in the manufacturing and labeling of dietary supplements made in the United States may place individuals at increased risks for side effects.

Zwei Patienten (58 bzw. 40 Jahre alt), männlich, bisher gesund, wurden wegen Allgemeinsymptomen (Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit) vorgestellt.

Das Serum-Kalzium betrug 3,75 und 3,3 mmol/l (15,0 und 13,2 mg/dl), die Serumspiegel von 25(OH)D lagen bei 1220 und 645 ng/ml (Normalwert 30–80), beide Patienten zeigten eine Erhöhung des Serum-Kreatinins (1,78 und 2,0 mg/dl), bei einem Patienten wurde sonographisch eine milde Nephrokalzinose nachgewiesen.

Die Einnahme nicht verschreibungspflichtiger „Nahrungsergänzungsmittel“ aus dem Supermarkt konnte bei beiden

Patienten erst nach mehrmaliger Anamneseerhebung erfragt werden. Das betreffende Vitamin-D-Präparat enthielt einerseits aufgrund eines Fabrikationsfehlers das 10-Fache der angegebenen Menge Vitamin D₃, weiters war die Beschriftung fehlerhaft – es wurde die tägliche Einnahme von 10 anstatt einer Kapsel empfohlen, dies resultierte in der Einnahme von 1.864.000 IU/d, also der 1000-fachen Menge dessen, was der Patient „beabsichtigt“ hatte, und somit das 10-Fache dessen, was aus der Literatur als toxische Dosis bekannt ist [1]. In ähnlicher Art und Weise kam es durch Fabrikations- und Beschriftungsirrtümer auch beim zweiten Patienten zur Einnahme der 1000-fachen Dosis. Die Therapie bestand aus intravenöser Hydratation und danach kalziumarmer Ernährung. Patient 1 musste wegen anhaltender Hyperkalziämie mit Pamidronat i.v. behandelt werden. Insgesamt kam es nach etwa einem Monat zur Normalisierung der Serum-Kalziumwerte und der Nierenfunktionsparameter, die Serumspiegel von Vitamin D blieben monatelang erhöht. Es ergaben sich bei keinem der Patienten relevante Langzeitschäden.

Die Autoren führen in der Diskussion an, dass in den USA gemäß rezenten Umfragen etwa 50 % der erwachsenen gesunden Population Nahrungsergänzungsmittel einnehmen und dass es in den vergangenen Jahren zu einer deutlichen Zunahme vor allem des Erwerbs von Vitamin-D-haltigen Produkten kam. Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass in einigen neuen Publikationen und Empfehlungen über einen Vitamin-D-Mangel bei über 40 % der Normalbevölkerung berichtet wurde.

Relevanz für die Praxis

In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Inzidenz einer Vitamin-D-Intoxikation nur als sporadisch berichtet. Aufgrund vieler Publikationen, die einen positiven Effekt von Vitamin D auf eine Vielzahl physiologischer Prozesse nachweisen oder diskutieren, ist das Thema einer Erfassung und Behandlung eines Vitamin-D-Mangels hochaktuell. In den USA, wo der Konsum von in Supermärkten und Drogerien erhältlichen, so genannten Nahrungsergänzungsmitteln traditionell hoch ist, kam es durch Produktionsfehler und fehlerhafte Beschriftung zu erheblichen Vitamin-D-Intoxikationen. Die Lehre aus solchen Fällen sollte sein, eine intensive Befragung zur Einnahme von Vitamin-D-Präparaten vorzunehmen, um in der Abklärung einer Hyperkalziämie diese exogen verursachte Differenzialdiagnose erfassen zu können. Im Falle einer populationsweiten Empfehlung zur Therapie des Vitamin-D-Mangels muss für die Qualität in der Herstellung und Vermarktung der Präparate Sorge getragen werden, wobei insbesondere die als harmlos erachteten, so genannten Nahrungsergänzungsmittel gemäß der Erfahrung in den USA besonders kritischer Überwachung bedürfen.

Literatur:

1. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.

■ Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia

Schlingmann KP, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 410–21.

Abstract

Background: Vitamin D supplementation for the prevention of rickets is one of the oldest and most effective prophylactic measures in medicine, having virtually eradicated rickets in North America. Given the potentially toxic effects of vitamin D, the recommendations for the optimal dose are still debated, in part owing to the increased incidence of idiopathic infantile hypercalcemia in Britain in the 1950s during a period of high vitamin D supplementation in fortified milk products. We investigated the molecular basis of idiopathic infantile hypercalcemia, which is characterized by severe hypercalcemia, failure to thrive, vomiting, dehydration, and nephrocalcinosis.

Methods: We used a candidate-gene approach in a cohort of familial cases of typical idiopathic infantile hypercalcemia with suspected autosomal recessive inheritance. Identified mutations in the vitamin D-metabolizing enzyme CYP24A1 were evaluated with the use of a mammalian expression system.

Results: Sequence analysis of CYP24A1, which encodes 25-hydroxyvitamin D 24-hydroxylase, the key enzyme of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ degradation, revealed recessive mutations in six affected children. In addition, CYP24A1 mutations were identified in a second cohort of infants in whom severe hypercalcemia had developed after bolus prophylaxis with vitamin D. Functional characterization revealed a complete loss of function in all CYP24A1 mutations.

Conclusions: The presence of CYP24A1 mutations explains the increased sensitivity to vitamin D in patients with idiopathic infantile hypercalcemia and is a genetic risk factor for the development of symptomatic hypercalcemia that may be triggered by vitamin D prophylaxis in otherwise apparently healthy infants.

In den meisten Ländern wird die Vitamin-D-Supplementierung bei Kleinkindern als Rachitis-Prophylaxe verwendet. Es ist bekannt, dass nur hohe Dosen eine Vitamin-D-Toxizität verursachen. Trotzdem gibt es Berichte über Säuglinge, die Anzeichen einer Hyperkalzämie nach der Einnahme einer üblichen Vitamin-D-Dosis zeigten. Einige der ca. 200 in den 1950er-Jahren gemeldeten Fälle aus Großbritannien wurden mit dem Williams-Beuren-Syndrom diagnostiziert, der Rest präsentierte aber keine spezifischen Syndrommerkmale und wurde als Idiopathische Infantile Hyperkalzämie (IIH) beschrieben. Es wurde vermutet, dass frühere Epidemien durch den höheren Vitamin-D-Gehalt (ca. 4000 IU) der Säuglingsnahrung verursacht wurden, da eine folgende Beschränkung der Vitamin-D-Anreicherung eine Abnahme der gemeldeten Hyperkalzämiefälle mit sich brachte. Es wurde also gezeigt, dass Vitamin D eine Rolle in der Pathogenese der IIH spielt, wobei der genaue Mechanismus unklar blieb.

Hintergrund dieser Untersuchung waren Überlegungen zum Abbau des aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25(OH)₂ Vitamin D₃. Dieser wird physiologischerweise durch die 24-

Hydroxylase (CYP24A1) inaktiviert und bis zur Calcitriol-Säure abgebaut.

In dieser Studie wurden 2 Patientengruppen analysiert. Die erste Gruppe bestand aus 6 Patienten von 4 Familien, bei denen „IIH“ mit vermuteter autosomal-rezessiver Vererbung bekannt war. Die zweite Kohorte setzte sich aus 4 Patienten mit vermuteter Vitamin-D-Vergiftung zusammen, welche durch Hyperkalzämie nach Bolus-Vitamin-D-Gabe auftrat. Gemessen wurden das Serum-Parathormon (PTH), 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D und Kreatinin. Das CYP24A1, CYP27B1, FGF23 sowie das Klotho-Gen (KL) wurden aus genomischer DNA sequenziert.

Die retrospektive Erhebung ergab, dass die mit Hyperkalzämie symptomatischen Kinder eine orale Vitamin-D-Supplementierung (500 IU täglich) von Geburt an erhalten hatten. Sie zeigten außerdem ein supprimiertes PTH, eine Hyperkalziurie und eine medulläre Nephrokalzinose. Die Kalziumwerte normalisierten sich innerhalb von Wochen nach i.v. Rehydratationstherapie, Furosemid-, Glukokortikoid- und Pamidronat-Gabe. Die Patienten der zweiten Gruppe entwickelten eine symptomatische Hyperkalzämie innerhalb von 1–3 Wochen nach Einnahme von 600.000 IU Vitamin D als Teil des Rachitis-Prophylaxeprogramms, welches in der BRD bis 1989 durchgeführt wurde. Dieses Programm bestand aus 5 hochdosierten Vitamin-D-Gaben in den ersten zwei Lebensjahren. Die Kinder hatten höhere 25-Hydroxyvitamin-D-Werte und normale Parathormonspiegel. Unter i.v. Hydratationstherapie und Glukokortikoid-Gabe normalisierten sich die Kalziumwerte rasch.

Die Gensequenzierung der CYP27B1, FGF23 und KL zeigte keine Mutationen in den beiden Patientengruppen, aber die Analyse des CYP24A1 zeigte Nonsense- und Missense-Mutationen (homozygote und Compound-heterozygote Mutationen) bei 9/10 Patienten.

Die In-vitro-Analyse des CYP24A1-Gens wurde mittels transfizierten mutierten CYP24A1 in Zellkulturen durchgeführt. Dann wurde der Abbau des 1,25(OH)₂ Vitamins D in transfizierten Zellen mit Wildtypzellen verglichen. Die Autoren berichten, dass alle entdeckten CYP24A1-Mutationen die Enzymaktivität der 24-Hydroxylase komplett verhindern.

Relevanz für die Praxis

Diese Studie zeigt die direkte Bedeutung des CYP24A1-Gens in der Pathogenese von bisher als „idiopathisch“ klassifizierten Fällen infantiler Hyperkalzämie. Es ist wichtig, die Patienten mit CYP24A1-Mutationen zu identifizieren, da diese Kinder anfällig für die Entwicklung einer schweren symptomatischen Hyperkalzämie nach üblicher Vitamin-D-Supplementierung sind, auch wenn es sich um eine niedrige Prophylaxe-Dosis handelt. In rezenter Literatur [1] wurden weitere Fälle dieser Mutation beschrieben, wobei erwachsene Familienmitglieder mit heterozygoten Mutationen zum Teil eine Hyperkalziurie und/oder Nierensteine aufwiesen. Im Kindesalter wurden die therapiepflichtigen Episoden von Hyperkalzämie als transient beschrieben. Inwieweit homo- oder heterozygote Muta-

tionen bei Erwachsenen für eine Hyperkalzämie, Hyperkalziurie oder Nierensteine verantwortlich sind, ist noch unklar.

Literatur:

1. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, et al. Genetic Defect in CYP24A1, the Vitamin D 24-Hydroxylase Gene, in a Patient with Severe Infantile Hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E268–E274.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof.
Dr. med. Gabriele Häusler
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
gabriele.haeusler@meduniwien.ac.at



Instructions for Authors

1. Policy

The **Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel – Austrian Journal of Endocrinology and Metabolism** publishes original papers and reviews in all fields of endocrinology and metabolic diseases. Manuscripts are accepted for the reviewing process on the assumption that publication is consented to by all authors. Submitted manuscripts should not contain previously published material or be under consideration for publication elsewhere. Besides publication in the Journal all contributions will be presented on the publisher's homepage. Upon acceptance of the manuscript the copyright is automatically transferred to the publisher. All scientific contributions are subject to a review process by the chief and field editors and/or by external expert reviewers.

2. Preparation of Manuscripts

The manuscript should not exceed 30,000 keystrokes including references (≈ 11 pages in Word, Arial, 11 pt, 1.5-fold spacing). Manuscripts should contain:

- Full title (English and German, no abbreviations) + short title
- Full names and addresses of all authors as well as the corresponding author's address
- Full title (English and German, no abbreviations)
- English **Summary** (max. 25 manuscript lines) and **Key words**
- Well-structured **Main part**. Abbreviations have to be explained upon their first appearance. Medical drugs are to be mentioned by their "generic names".
- **Conflict of interest**: Please specify possible conflicts of interest relating to the

present or the last 3 years.

- **References**: References (max. 60) are to be consecutively numbered according to their citation in the text using arabic numbers placed in square [] brackets. The list of references should only contain references cited in the manuscript. Journals' names must be abbreviated according to Index Medicus and references should meet the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals." [Br Med J 1982; 284: 1766–70].

Regular papers:

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

Chapters in books:

2. Mair J, Puschendorf B. Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes. In: Eber B (ed). *Myokardinfarkt*. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 1997; 75–103.

- **Curriculum plus Portrait**: A short professional curriculum plus a portrait of the corresponding author should be provided.

3. Tables, Figures, Video Sequences

- **Tables and Figures**: Tables and figures – with their respective legends – are to be consecutively numbered and provided on separate sheets. All abbreviations and symbols must be explained. Figures sent by e-mail have to have a minimum resolution of 300 dpi and must be provided as single files in *.jpg, *.tif or *.eps formats. **Figures previously published in other journals can only be re-used with permission from the copyright holder. If**

fees apply, they have to be fully covered by the author.

- **Figures with Video Sequences**: Video sequences submitted via e-mail or CD-ROM should be provided as *.avi files, the corresponding freeze frames as *.jpg, *.tif or *.eps files. Points of interest should be indicated by arrows etc.

4. Submission of Manuscripts

Manuscripts should be laser printed on standard DIN-A4 paper with broad margins on both sides and double-spaced. Manuscripts are submitted in single copy to the editor-in-chief or to the respective field editor. Submission by e-mail is encouraged. A printed copy of e-mail submitted papers is also needed to check out mistakes due to data transfer!

5. Proofs

After acceptance of the manuscript for publication the corresponding author will receive a set of proofs for correction. Corrections are to be limited to mistakes due to type setting and proofs are to be returned in due time (2 weeks) to the publisher.

6. Offprints

The corresponding author will receive 10 free copies of the relevant issue.

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

Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 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, m-Cresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. • **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. • **Stand der Information:** August 2011.

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

Sammeln Sie Ihr elektronisches Archiv – Ausgabe für Ausgabe!

**Die komplette aktuelle Ausgabe in einer Datei
zum Download und Abspeichern.**

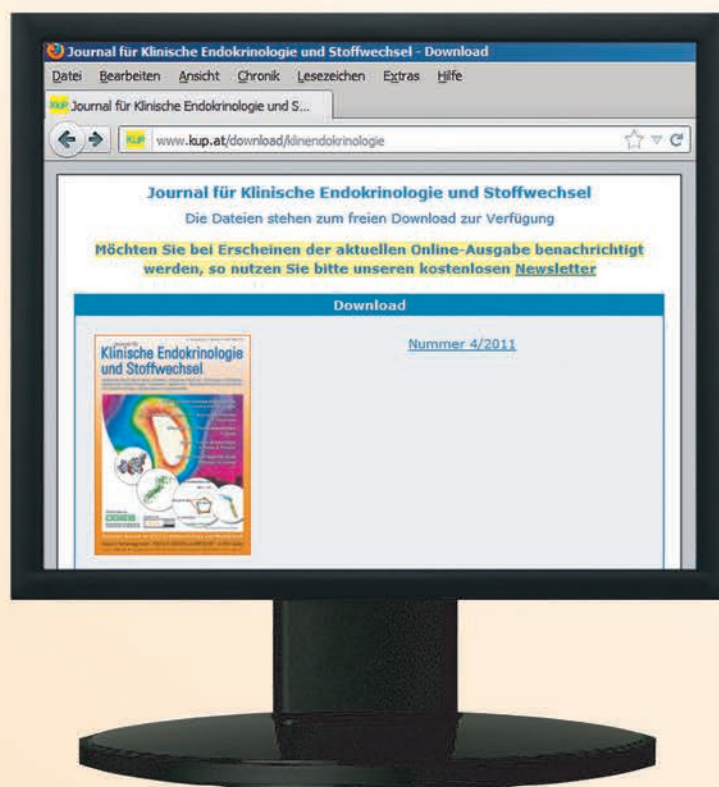
**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post**

NEU

**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



**Erhältlich:
[www.kup.at/download/
klinendokrinologie](http://www.kup.at/download/klinendokrinologie)
(Passwort, Benutzername: klinendokrinologie)
per Download**

Lantus® hat 6 wichtige Vorteile gegenüber NPH Insulin.



- 1 Weniger mikrovaskuläre Ereignisse¹**
 - 2 Weniger makrovaskuläre Ereignisse²**
 - 3 Höhere HbA1c Senkung^{3-7, 22}**
 - 4 Geringere Hypoglykämiegefahr^{3, 8-19}**
 - 5 Längere Verweildauer (Persistenz)²⁰⁻²¹**
 - 6 Besserer postprandialer Betazellschutz²³**
- Bei einer Umstellung von NPH Insulin auf Lantus®
Dokumentationspflicht (Erstattungsregel RE2) beachten.*

SANOFI 


LANTUS®
Insulin glargin

***Erstattung:** Lantus® hat den Boxenstatus RE2 (hellgelb), eine Einstellung ist nur dokumentationspflichtig (Genehmigung durch ABS nicht erforderlich). Für Patienten mit Diabetes mellitus wenn mit Insulinen aus dem grünen Bereich (A10AC, A10AD, A10AE) allein bzw. in Kombination mit anderen Antidiabetika aufgrund von symptomatischen wiederkehrenden nächtlichen Hypoglykämien eine ausreichende Therapieeinstellung nicht möglich ist. Die Dokumentation folgender zwei Aspekte ist notwendig: 1. Vorherige Verordnung eines Insulins aus der Grünen Box, 2. Patient hat symptomatische, wiederkehrende, nächtliche Hypoglykämien.

1 Kennedy et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S453. **2** Rhoads et al. Am J Cardiol (2009); 104: 910-916. **3** Fritsche et al. Ann Intern Med (2003); 138: 952-959. **4** Leahy et al. Diabetologia (2008); 51 (Suppl1): S405. **5** Pan et al. Diab Res Clin Pract (2007); 76: 111-118. **6** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **7** Sharplin et al. Cardiovascular Diabetology (2009); 8: 1-8. **8** Riddle et al. Diabetes Care (2003); 26: 3080-3086. **9** Horvath et al. Cochrane Database of Systematic Reviews (2007); 2: CD005613. **10** Home et al. Diabetes Obes Metab (2010); 9: 772-779. **11** Bazzano et al. Diabetic Medicine (2008); 25: 924-932. **12** Mullins et al. Clinical Therapeutics (2007); 29: 1607-1619. **13** Rosenstock et al. Diabetes Care (2005); 28: 950-955. **14** Ludvik et al. Wien Klin Wochenschr (2009); 121: 473-482. **15** Rossetti et al. Diabetes Care (2003); 26: 1490-1496. **16** LANMET Yki-Järvinen et al. Diabetologia (2006); 49: 442-451. **17** Leahy et al. Diabetologia (2008); 51 (Suppl1): S405. **18** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **19** LAUREL Shestakova et al. ADA 2009: Abstract 2060-PO. **20** Pfohl et al. Diabetologie und Stoffwechsel (2009); 4: 166-171. **21** Gordon et al. ADA 2009: Abstract 554-P. **22** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **23** Forst T Diabetes Obes Metab (2010); 12: 437-441