

# Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Praxisrelevante Entwicklungen 2011/2012 in der Thyreologie

J. Feldkamp

Auswirkungen der pharmakologischen Osteoporosetherapie  
in der Zahnheilkunde

R. Gruber

Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?

F. M. Köhn, H. G. Schuppe, G. Haidl

Diffuser Haarausfall und klinische Endokrinologie

J. Liptak, J. Ring, W. Chen

Doping und medikamentöse Leistungssteigerung

W. Raber

RUBRIKEN

News-Screen

J. Plank

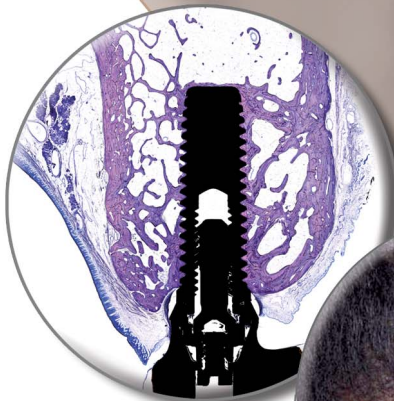
Ein Hormon stellt sich vor: Peptid Tyrosin-Tyrosin

G. Vila

Kurzfassung der ESCP-Guidelines

P. Bernecker

Klinische Studien/Klinische Praxis



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus  
[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

Der neue  
Insulinpen  
von Lilly

So individuell  
wie Ihre Patienten.



Bringt Leichtigkeit in das Leben!

- einfache Handhabung, exakte Dosierung<sup>1</sup>
- klein und leicht
- in 6 Farben erhältlich

*HumaPen*<sup>®</sup>  
savvio<sup>™</sup>

# Inhalt

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Editorial</b>                                                                                | <b>5</b>  |
| H. Dobnig                                                                                       |           |
| <b>SCHILDDRÜSE</b>                                                                              |           |
| <b>Praxisrelevante Entwicklungen 2011/2012 in der Thyreologie</b>                               | <b>7</b>  |
| J. Feldkamp                                                                                     |           |
| <b>MINERALSTOFFWECHSEL UND KNOCHEN</b>                                                          |           |
| <b>Auswirkungen der pharmakologischen Osteoporosetherapie in der Zahnheilkunde</b>              | <b>12</b> |
| R. Gruber                                                                                       |           |
| <b>ANDROLOGIE</b>                                                                               |           |
| <b>Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?</b>                                  | <b>16</b> |
| F. M. Köhn, H. C. Schuppe, G. Haidl                                                             |           |
| <b>ALLGEMEINES</b>                                                                              |           |
| <b>Diffuser Haarausfall und klinische Endokrinologie: Neue Erkenntnisse</b>                     | <b>27</b> |
| J. Liptak, J. Ring, W. Chen                                                                     |           |
| <b>Doping und medikamentöse Leistungssteigerung: Nicht nur Anabolika und nicht nur im Sport</b> | <b>34</b> |
| W. Raber                                                                                        |           |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                                                 |           |
| <b>News-Screen</b>                                                                              | <b>42</b> |
| J. Plank                                                                                        |           |
| <b>Ein Hormon stellt sich vor</b>                                                               |           |
| <b>Peptid Tyrosin-Tyrosin</b>                                                                   | <b>46</b> |
| G. Vila                                                                                         |           |
| <b>Kurzfassung der Guidelines der American Endocrine Society</b>                                |           |
| <b>Clinical Guidelines to Osteoporosis in Men</b>                                               | <b>48</b> |
| P. Bernecker                                                                                    |           |
| <b>Klinische Studien/Klinische Praxis</b>                                                       |           |
| <b>Selen: Spurenelement mit Potenzial</b>                                                       | <b>52</b> |
| <b>Hinweise für Autoren</b>                                                                     | <b>45</b> |
| <b>Impressum/Board</b>                                                                          | <b>51</b> |

## Wir danken den Reviewern 2012

H. Dobnig, A. Gessl, M. Krebs, A. Luger, H. Sourij

**Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1.** R. Gruber, **S. 13**, Abbildung 1: Die Bedeutung der pharmakologischen Osteoporosetherapie für die Einheilung und den Erhalt der Implantate während der funktionalen Belastung ist das Ziel von Forschungsaktivitäten. Das Bild zeigt ein dentales Implantat nach 18 Monaten funktioneller Belastung. Implantat und Krone sind schwarz. Der Knochen ist violett, wobei die Kortikalis und der trabekuläre Anteil des Alveolarknochens gut erkennbar sind. Das umgebende Weichgewebe, die Gingiva mit dem Epithel, ist ebenfalls deutlich erkennbar. Die Histologie stammt aus dem Karl-Donath-Labor für Hartgewebs- und Biomaterialforschung der Bernhard-Gottlieb-Universitätszahnklinik Wien. **2.** J. Liptak, J. Ring, W. Chen, **S. 30**, Abbildung 2: Bei der 26-jährigen Patientin afrikanischer Herkunft begann der Haarausfall 2007, insbesondere frontal. Eine Depression und eine paranoide Schizophrenie sind seit 2004 bekannt. Im Jahr 2007 nahm die Patientin Risperidon, Haloperidol und Clozapin ein. Aktuell wird eine Therapie mit Venlafaxin durchgeführt. Die Periode ist unregelmäßig. Der Prolaktinwert liegt bei 83 ng/ml. Wir diagnostizierten eine androgenetische Alopezie und ein Hyperprolaktinämie-assoziiertes Telogeneffluvium. Daneben besteht frisurbedingt durch ständigen Zug an den Haaren eine Traktionsalopezie. **3.** F. M. Köhn, H. C. Schuppe, G. Haidl, **S. 20**, Abbildung 1a: Testikuläres Gewebe mit ausreifender Spermato- und Spermiogenese mit reifen Spermatozoen: **4.** H. Dobnig, Schilddrüse (graphisch umgestaltet).



**SoloStar®**  
Grüne Box für **Apidra®**  
Hellgelbe\* Box für **Lantus®**



TYP-1 UND TYP-2 DIABETES

Das ideale Team.

1fach lang. Und richtig schnell.

**Lantus®: 1fach & effektiv!**

- ▶ 24-Stunden Wirkung <sup>1) 2)</sup>
- ▶ Mehr Sicherheit: Weniger Hypoglykämien vs. NPH-Insulin <sup>3)</sup>
- ▶ Mehr Betazellschutz – weniger Betazellstress vs. NPH-Insulin <sup>4)</sup>

**LANTUS®**  
Insulin glargin

**Apidra®: schnell & effektiv!**

- ▶ Flexibler Injektionszeitpunkt: vor oder nach der Mahlzeit <sup>5)</sup>
- ▶ Schnellerer Wirkeintritt als Insulin lispro <sup>6)</sup>
- ▶ Reduziert oxidativen Stress am Gefäß (vs. Humaninsulin) <sup>7)</sup>

**APIDRA®**  
Insulinglulisin

1) Lepore M et al. Diabetes(2000); 49: 2142-2148  
2) Linn T et al. J. Clin. Endocrinol. Metab.(2008); 93: 3839-3846  
3) Home PD et al. Diabetes Obes Metab(2010); 12: 772-779  
4) Forst T et al. Diabetes Obes Metab(2010); 12: 437-441  
5) Ratner R et al. Diabetes Obes Metab(2011); 13: 1142-1148  
6) Heise T et al. Diabetes Obes Metab(2007); 9: 746-753  
7) Hohberg C et al. Diabetes Care(2008); 31: 1021-1025

**SANOFI DIABETES** 

\*Regelkonforme Anwendung gemäß Erstattungskodex (EKO) für Patienten mit Diabetes mellitus, wenn mit Insulin 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.

# Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

ich freue mich, Ihnen das erste Heft des neuen Jahres – zugleich Beginn des fünften regulären Bestandsjahres – vorstellen zu können. Statistiken seitens des Verlages Krause & Pachernegg zeigen uns (wie etwa die „Download-Anzahl“ der Artikel und so genannte „Hit-Listen“, die aufzeigen, wie oft ein Artikel online gelesen wurde), dass die Artikel auch ihre Interessenten finden, was uns freut. Nachdem wir also großteils – wie es scheint – unsere Leserschaft gefunden haben, können wir es nun riskieren, mit dem Heft auf Schreibtischen und Ablagen weniger „aufzufallen“. So nehmen wir die Titelseite farblich etwas zurück und versuchen, uns insgesamt ein etwas dezenteres Äußeres zu verleihen.

Nun zur vorliegenden Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*: Da die Schilddrüse auch in der Artikelstatistik des Journals als „Leitorgan“ der Endokrinologie durchschlägt, wird der folgende Artikel auf besonderes Interesse stoßen: **PD Dr. Feldkamp** fasst die derzeitigen „hot topics“ auf dem Gebiet der Thyreologie zusammen, wie z. B. die Frage, ob eine Low-dose-Radiojodtherapie bei „Low-risk“-Schilddrüsenkarzinompatienten gerechtfertigt ist, wie ein Patient mit Schilddrüsenknoten am besten pharmakologisch behandelt wird oder etwa ob eine subklinische Hyperthyreose behandelt werden sollte oder nicht (?) – um hier die brennendsten Fragen anzuführen.

Herr **Doz. Dr. Gruber**, allen regelmäßigen Besuchern des Osteoporose-Forums in St. Wolfgang bestens als kompetenter osteologischer Vermittler der Zahnheilkunde bekannt, fasst die Wirkungen antiresorptiver und osteoanaboler Therapeutika auf Gingiva und Kieferknochen zusammen und hält uns mit diesem Artikel vor Augen, dass der Knochen eben ein systemisches Ganzes ist und von den Osteologen regelmäßig „mitbehandelt“ wird, ohne dass sie es wahrscheinlich immer wissen.

Der Artikel von **Prof. Dr. Köhn** geht den Ursachen der männlichen Infertilität nach, die in der Hälfte der Fälle für die ungewollte Kinderlosigkeit in einer Partnerschaft verantwortlich ist. Immerhin sind laut den derzeitigen Statistiken rund 10–15 % aller Paare in Österreich und Deutschland davon betroffen.

Kollegen aus der Dermatologie wie **Frau Liptak** erinnern uns daran, dass die Haarzwiebel eine endokrinologisch äußerst empfindliche Stelle ist und Störungen des Endokrinums auch für Haarverlust verantwortlich sein können. Als Vitamin-D-Interessierter staunte ich nicht schlecht, als ich von dessen Effekten auf die Keratinozyten der Wurzelscheide las.

Bereits vor den enthüllenden Fernsehinterviews von Lance Armstrong war Doping ein Thema in diesem Journal. Damals stand der analytische Aspekt im Mittelpunkt der Betrachtung, in dieser Ausgabe rollt Kollege **Prof. Dr. Raber** das Thema von seiner klinischen und gesellschaftspolitischen Seite her auf.

Ein wichtiges Anliegen dieses Journals ist die Vermittlung von Guidelines der „American Endocrine Society“ zu wichtigen endokrinologischen Erkrankungen bzw. Themen. Nach dem Beginn dieser neuen Reihe durch Frau Doz. Dr. Amrein mit der „Hyperglykämie bei hospitalisierten Patienten“ in Ausgabe 3/2012 folgt nun Kollege **Prim. Dr. Bernecker** mit der „Osteoporose des Mannes“ – einem sehr wichtigen Thema, da diese Erkrankung beim Mann häufig unterdiagnostiziert ist und klinisch oft gravierender verläuft als bei der Frau. Dankenswerterweise unterfüttert er diesen Artikel auch mit Hinweisen auf die Situation in Österreich sowie persönlichen Anmerkungen.

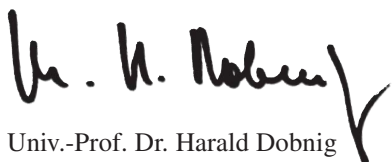
Für die „Fans“ neuerer interessanter Hormone hat **Frau Dr. Vila** mit dem „PYY“ (bitte nachlesen, wofür diese kryptische Abkürzung steht!) einen interessanten Steckbrief eines gastroenterologischen „Newcomers“ mit wichtigen systemischen Wirkungen verfasst.

Dankenswerterweise hat Kollege **Doz. Dr. Plank** schließlich in seinem „News-Screen“ eine Analyse zweier (negativer) Vitamin-D-Interventionsstudien zum Thema Diabetes und kardiovaskuläres Risiko durchgeführt und ausführlich kommentiert.

Ich hoffe, dass unter den Artikeln wieder etwas Interessantes und vielleicht Neues auch für Sie dabei ist und verbleibe

mit besten Grüßen,

Ihr



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig  
Herausgeber



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

# Kinderleicht und einfach groß!

## Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie und Ihre Patienten.

### Der DIGITALE: HumatroPen 3

- Einer für alle 3 Ampullen
- Selbstkontrolle beim Einschalten
- Entlüftungserinnerung
- Injektionscountdown



### Der ANALOGE: HumatroPen 6, 12, 24 mg

- Patientengerecht
- Sanfte Injektion
- Sehr flexibel
- 60 feinste Dosierschritte / Pen

*Lilly*

Antworten, auf die es ankommt.



**Humatrope®**  
somatropin

# Praxisrelevante Entwicklungen 2011/2012 in der Thyreologie

J. Feldkamp

**Kurzfassung:** In den Jahren 2011 und 2012 sind relevante, neue wissenschaftliche Erkenntnisse in der Thyreologie publiziert worden. Die LISA-Studie, die größte Untersuchung zur Effektivität in der konservativen Therapie der Struma nodosa, zeigte einen signifikanten Effekt einer Kombinationstherapie aus Levothyroxin plus Jodid mit einer relevanten Abnahme der Größe der Schilddrüsenknoten nach 1-jähriger Therapie. Zwei große multizentrische Untersuchungen konnten unabhängig voneinander belegen, dass eine niedrig dosierte Radiojodtherapie mit 1,1 GBq Jod<sup>131</sup> im Vergleich zur konventionellen Dosis von 3,7 GBq Jod<sup>131</sup> in der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach Thyreoid-ektomie ebenso effektiv ist. Von einer Vorbehandlung mit rekombinantem TSH profitierten die Patienten deutlich im Hinblick auf ihre Lebensqualität. Bei Patienten mit Morbus Basedow mit einer milden endokrinen Orbitopathie konnte eine Behandlung mit Selen im Vergleich zu Pentoxifyllin und Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des objektiv durch Ophthalmologen messbaren Augenbefundes beitragen bei gleichzeitig gebesserter Lebensqualität in der Gruppe der selenbehandelten Patienten. In einer großen Metaanalyse der bisher publizierten Daten mit > 52.000 eingeschlossenen Personen wurde gezeigt, dass eine subklinische Hyperthyreose mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität, einer erhöhten Gesamtmortalität und ei-

nem deutlich erhöhten Risiko für Vorhofflimmern einhergeht. Ein TSH-Screening bei Schwangeren führte nicht zu einer Verbesserung des Intelligenzquotienten bei Kindern im 3. Lebensjahr, wenn Frauen mit erhöhten TSH-Werten nach der 13. Schwangerschaftswoche mit Levothyroxin behandelt wurden. Zu kritisieren ist der späte Zeitpunkt für das Screening in dieser Untersuchung. Im Mausmodell gelang es einer Arbeitsgruppe, Stammzellen zu Thyreozyten zu transformieren, und die auf athyreote Mäuse transplantierten Zellen waren in der Lage, eine Schilddrüsenhormonproduktion aufzunehmen.

**Schlüsselwörter:** differenziertes Schilddrüsenkarzinom, Radiojodtherapie, endokrine Orbitopathie, Selen, Struma nodosa

**Abstract: Clinically Relevant New Scientific Results in Thyroidology.** In 2011 and 2012, a number of clinically relevant new scientific publications contributed to new insights in the field of thyroid research. LISA, the largest study regarding the impact of medical treatment on the size of thyroid nodules, demonstrated the best treatment effect when levothyroxine was given combined with iodine. In differentiated thyroid carcinomas, radioiodine ablation after total thyroidectomy is as effective when a dose of 1.1 GBq radioiodine<sup>131</sup> is given in comparison to

the standard dose of 3.7 GBq radioiodine<sup>131</sup>. Patients reported better quality of life if they were pretreated with recombinant TSH when compared to patients under thyroid hormone withdrawal. Endocrine orbitopathy in patients with Graves' disease could be ameliorated if patients were treated with selenium compared to a treatment with pentoxifyllin and placebo. Quality of life was also better in the selenium group. A metaanalysis including all published data with more than 52.000 persons showed an increased rate of cardiovascular mortality, overall mortality, and atrial fibrillation in patients with subclinical hyperthyroidism. Screening for elevated TSH levels with levothyroxin treatment in pregnant women with positive screening tests did not lead to better intellectual development in their offspring if tests were performed at the age of 3 years compared to women without intervention. A major point of criticism in this study is the late screening that took place after week 12 of gestation. For the first time, researchers could transform stem cells in a murine model to functional thyroid follicle cells. If transplanted to athyreotic mice these cells were capable of starting thyroid hormone production. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 7–10.**

**Key words:** differentiated thyroid carcinoma, radioiodine therapy, endocrine orbitopathy, selenium, struma nodosa

## ■ Schilddrüsenkarzinom

Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist für die Gesamtgruppe der Erkrankten sehr gut. In den vergangenen Jahrzehnten hat es eine Verschiebung zu den weniger aggressiven papillären Schilddrüsentumoren gegeben. Nach einer Thyreoidektomie mit anschließender Ablation von Schilddrüsenengewebe nähert sich heute die Prognose auch von Patienten, die früher einer Hochrisikogruppe zugerechnet wurden, solchen mit bereits initial niedrigen Tumorstadien an [1]. Die Einführung von rekombinantem TSH zur Vorbereitung auf die Radiojodtherapie hat den Patienten mit Schilddrüsenkarzinom deutlich mehr Lebensqualität gebracht. Vielfach werden Standardaktivitäten an radioaktivem Jod zur Ablation von Restgewebe verabreicht. Zwei große Studien haben die Fragen adressiert, ob die Effektivität einer reduzierten

Dosis an Radioaktivität einer konventionellen Dosis ebenbürtig und ob die Vorbehandlung mit rekombinantem TSH versus endogener Hypothyreose gleichwertig ist.

## HiLo-Studie

Die 2006 begonnene randomisierte Multicenter-Studie schloss Patienten mit papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen ein, die nach vollständiger Thyreoidektomie als Low-risk-Patienten klassifiziert wurden (TNM-Klassifikation pT1–T3; Nx, N0 oder N1; M0). Es sollte die Nichtunterlegenheit (non-inferiority) einer niedrig dosierten Radiojodtherapie mit 1,1 GBq Jod<sup>131</sup> gegenüber einer Standarddosis von 3,7 GBq Jod<sup>131</sup> untersucht werden. Gleichzeitig wurden Patienten mit konventionellem Schilddrüsenhormonentzug vor der Radiojodablation mit Patienten verglichen, die eine Vorbehandlung mit rekombinantem TSH ohne Absetzen der Levothyroxinsubstitution erhielten [2]. Der Behandlungserfolg wurde 6–9 Monate nach der Ablationstherapie gemessen. Zielparameter waren das Ergebnis der Ganzkörperszintigraphie sowie die Thyreoglobulinspiegel im Serum. Studienteilnehmer wurden in 29 Studienzentren rekrutiert. Letztendlich konnten 258 Datensätze ausgewertet werden. Ein signifikanter Unterschied in diesen Outcomes zwischen der Niedrigdosis-

Eingelangt am 2. November 2012; angenommen am 16. Dezember 2012

Aus der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Pneumologie, Infektiologie, Klinikum Bielefeld, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. Joachim Feldkamp, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Pneumologie, Infektiologie, Klinikum Bielefeld, D-33604 Bielefeld, Teutoburger Straße 50; E-Mail: joachim.feldkamp@klinikumbielefeld.de

gruppe und den Patienten, die eine Standardaktivität erhielten, konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,53$ ). Gleichzeitig war der Krankenhausaufenthalt durch die geringere Strahlenaktivität signifikant kürzer als in der Standardgruppe (1,7 vs. 2,3 Tage;  $p < 0,001$ ). Positive Effekte ergaben sich für die Patienten, die zur Vorbereitung auf die Ablationstherapie mit rekombinantem TSH vorbereitet wurden. Sie unterschieden sich vom übrigen Studienkollektiv durch geringer ausgeprägte Müdigkeit und hatten weniger Konzentrationsstörungen.

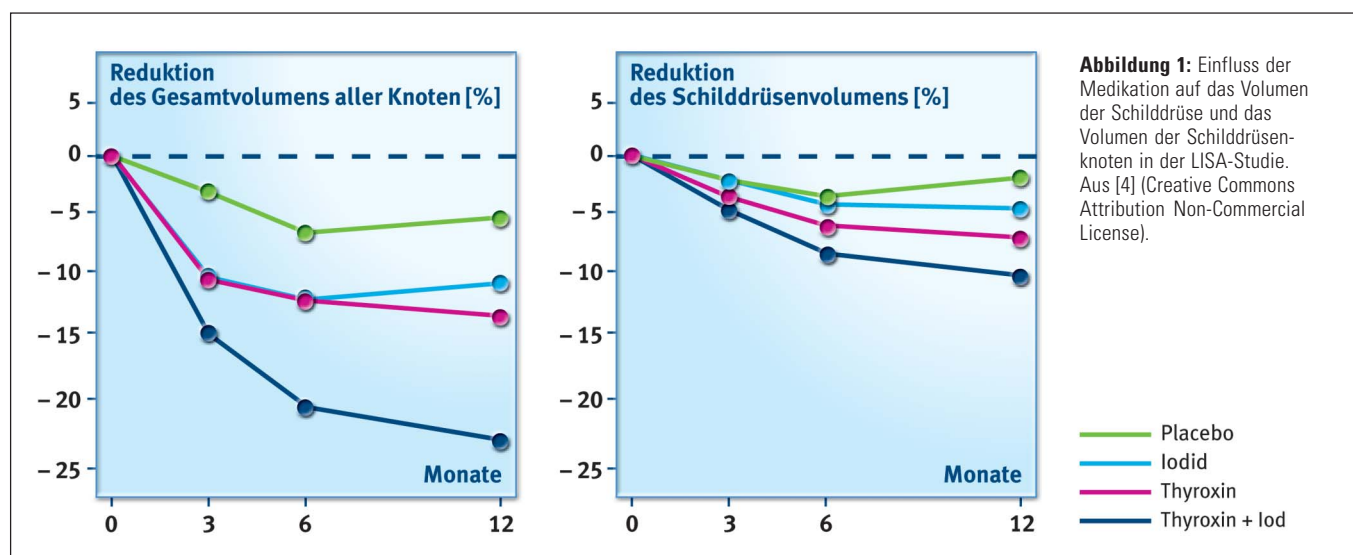
### ESTIMABL-Studie

Parallel zur Studie aus Großbritannien wurde eine multizentrische Studie aus Frankreich mit 24 beteiligten Studienzentren publiziert [3]. Ziele der Untersuchung und Patientenkollektive ähnelten denen der HiLo-Studie. Auch in der französischen Untersuchung wurden Patienten mit und ohne Hormonentzug miteinander verglichen und es wurde die Standarddosis von 3,7 GBq Jod<sup>131</sup> der niedrigen Dosis von 1,1 GBq Jod<sup>131</sup> gegenübergestellt. In 92 % der untersuchten Fälle lag ein papilläres Schilddrüsenkarzinom vor. Insgesamt konnten in Frankreich 542 Datensätze ausgewertet werden. Wie in der HiLo-Studie zeigte sich, dass eine Ablationsdosis von 1,1 GBq Jod<sup>131</sup> genauso effektiv wie die Standarddosis von 3,7 GBq Jod<sup>131</sup> ist. In 92 % der Fälle war die erste Ablation erfolgreich ohne Gruppenunterschied. Das posttherapeutische stimulierte Thyreoglobulin lag in 95 % der Fälle  $< 1$  ng/ml. Auch hier unterschieden sich die Patienten mit endogener Hypothyreose nicht von den mit rekombinantem TSH behandelten Patienten.

Die HiLo- und die ESTIMABL-Studie werden sicher die Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wesentlich beeinflussen. Die beiden voneinander unabhängigen Untersuchungen belegen, dass eine niedrigere Behandlungsdosis für eine Ablationsbehandlung zumindest bei Niedrigrisiko-Patienten ebenso erfolgreich ist wie die Standardaktivität. Es ist zu erwarten, dass sowohl in den USA als auch in Europa die Leitlinien zum Schilddrüsenkarzinom dahingehend geändert werden. Im Sinne der Patienten ist die Vorbehandlung mit rekombinantem TSH, das gegenüber der endogenen Hypothyreose gleichwertig im Hinblick auf das Outcome ist, jedoch die verträglichere Alternative darstellt.

### Struma nodosa – LISA-Studie

Eine Vielzahl von älteren kleineren Untersuchungen beschäftigt sich mit der Frage, ob eine TSH-suppressive Therapie einen volumenverkleinernden Effekt bei nodösen Strumen hat. Die Studienlage ist dabei sehr uneinheitlich. Es wurden oft Levothyroxin-Dosierungen eingesetzt, die eine vollständige TSH-Suppression (TSH-Wert  $< 0,1$  mIU/l) zur Folge hatten. Mit der Erkenntnis, dass eine solche TSH-Suppression ungünstige Auswirkungen, einschließlich der Begünstigung des Auftretens von Vorhofflimmern, haben kann, scheint eine solche Behandlung heute obsolet. Die weltweit größte Untersuchung zur Wirkung einer Therapie mit Levothyroxin, Jodid oder einer Kombination aus beidem wurde von Gruendorf et al. 2011 publiziert [4]. Insgesamt wurden 1020 Personen randomisiert einem der Therapiearme oder einer Placebogruppe zugeordnet und über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Die TSH-Werte wurden in den mit Thyroxin behandelten Gruppen auf Werte zwischen 0,2 und 0,8 mIU/l eingestellt. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren sowie Knotendurchmesser von mindestens 1 cm. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Vortherapie in den vergangenen 3 Jahren, Patienten mit autonomen Funktionsstörungen der Schilddrüse und Patienten mit Zysten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Volumenreduktion aller vorhandenen Schilddrüsenknoten. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Volumenveränderung der Schilddrüse. In die Endauswertung gingen 795 Patienten ein. In allen 3 Behandlungsgruppen konnte eine Volumenreduktion der Schilddrüsenknoten beobachtet werden (Abb. 1). Den größten therapeutischen Effekt hatte die Kombinationsbehandlung mit Levothyroxin und Jodid ( $n = 191$ ). Im Vergleich zur Placebogruppe ( $n = 199$ ) kam es zu einer signifikanten Größenabnahme von 17,3 %. Auch im direkten Vergleich schnitt die Kombinationsbehandlung ( $-21,6$  %) besser ab als die Monotherapie mit Levothyroxin ( $-12,1$  %) und die Therapie mit Jodid ( $-9$  %). Die LISA-Studie erlaubt den Schluss, dass in einem Gebiet mit grenzwertig normaler Jodversorgung die medikamentöse Therapie einer Struma nodosa am sinnvollsten mit einer Kombinationsbehandlung aus Levothyroxin und Jodid durchzuführen ist.



## ■ Selen bei endokriner Orbitopathie

Die endokrine Orbitopathie beim Morbus Basedow ist eine schwierig zu behandelnde Erkrankung. Neben der immun-supprimierenden Therapie mit Steroiden stehen fast nur symptomatische Maßnahmen zur Verfügung, die eine Linderung der Symptome der Patienten bewirken sollen. Aus Voruntersuchungen war bekannt, dass die Selen-Spiegel bei Patienten mit endokriner Orbitopathie niedriger als in der Normalbevölkerung sind.

In einer multizentrischen Untersuchung der EUGOGO (European Group of Graves' Orbitopathy) wurde die Wirksamkeit einer 2× täglichen Gabe von Pentoxiphyllin ( $2 \times 600$  mg) im Vergleich mit einer Selen-Supplementation ( $2 \times 100$  Mikrogramm Natriumselenit) oder Placebo bei Patienten ( $n = 159$ ) mit moderater endokriner Orbitopathie untersucht [5]. Der primäre Endpunkt war der Augenbefund, dokumentiert durch einen für die Therapie verblindeten Ophthalmologen und ein Fragebogen zur Lebensqualität, der durch die Patienten ausgefüllt wurde. Sekundäre Endpunkte waren ein klinischer Aktivitätsscore der Erkrankung und ein Diplopienscore. Die Befunde wurden vor und nach 6-monatiger Therapie erhoben sowie nach einem Zeitraum von weiteren 6 Monaten nach Absetzen der Therapie. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des Augenbefundes nach 6 Monaten nur in der Gruppe der Patienten, die mit Selen behandelt wurden. Es wurde unter Selen ebenfalls eine geringere Progression der Augenerkrankung als unter Pentoxiphyllin oder unter Placebo beobachtet. Die Lebensqualität war in der Selen-Gruppe signifikant besser als in den Vergleichsgruppen. Relevante Nebenwirkungen traten unter Selen nicht auf, während es unter Pentoxiphyllin zu vermehrten Magen-Darm-Problemen kam. Zusammenfassend könnte eine Selen-Supplementation in Zukunft eine ergänzende Therapieoption bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität sein.

## ■ Subklinische Hyperthyreose

Seit etwa 20 Jahren wird die klinische Bedeutung einer TSH-Suppression bei Patienten mit und ohne Schilddrüsenerkrankung diskutiert. Die subklinische Hyperthyreose wird dabei über einen erniedrigten oder nicht nachweisbaren TSH-Wert bei normalen Werten für die peripheren Schilddrüsenhormonwerte definiert. Zum Teil ergaben die Untersuchungen der Vergangenheit sich widersprechende Ergebnisse im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe. Einem Teil der Studien, die Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit supprimierten TSH-Werten bei der Eingangsuntersuchung durchführten, mangelt es an Verlaufsdaten über die Beobachtungszeit, sodass eine erhöhte Mortalität auch durch einen Übergang in eine definitive Hyperthyreose bei den Patienten erklärt werden könnte. Nicht alle Untersuchungen zeigen jedoch eine erhöhte Mortalität. So konnte eine Untersuchung aus den Niederlanden aus dem Jahre 2011 keine erhöhte Mortalität bei einer Verlaufsuntersuchung über einen Zeitraum von 10 Jahren bei sehr alten Menschen nachweisen [6]. Die aktuell publizierte größte Metaanalyse mit Daten von  $> 52.000$  Patienten zeigt jedoch eine erhöhte Gesamtmortalität, eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und ein deutlich erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei

Menschen mit einem TSH-Wert von  $< 0,1$  mIU/l [7]. Die Gesamtschau aller publizierten Studien lässt also den Schluss zu, dass eine endogene subklinische Hyperthyreose, aber auch die iatrogen induzierte subklinische Hyperthyreose durch die exogene Zufuhr von L-Thyroxin ungünstige gesundheitliche Auswirkungen hat und vermieden werden muss. Lediglich bei bestimmten Patientengruppen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom sind in der Hochrisikokonstellation noch vollständig suppressierte TSH-Werte (TSH  $< 0,1$  mIU/l) gefordert.

## ■ Schilddrüse und Schwangerschaft

Erhöhte TSH-Werte von schwangeren Frauen scheinen mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion der Kinder dieser Frauen einherzugehen [8]. Da die Schilddrüse eines Fetus erst ab der 18.–20. Schwangerschaftswoche mit der Schilddrüsenhormonproduktion beginnt, ist der Fetus in den ersten Schwangerschaftswochen auf die Hormonversorgung durch die Mutter angewiesen. Es kann also sinnvoll sein, ein TSH-Screening in der Schwangerschaft durchzuführen, um nachteilige Effekte auf das Neugeborene zu vermeiden.

In Großbritannien und Italien wurde eine sehr breit angelegte multizentrische Studie durchgeführt, um ein antenatales TSH-Screening durchzuführen und den Einfluss der maternalen TSH-Werte bei den Kindern dieser Frauen im Alter von 3 Jahren zu untersuchen [9]. Blutabnahmen wurden bei 21.846 Frauen in der 15. Schwangerschaftswoche  $\pm 6$  Tage durchgeführt. Die Frauen wurden entweder einer Screeninggruppe ( $n = 10.924$ ) zugeteilt oder einer reinen Kontrollgruppe ( $n = 10.922$ ). In der Kontrollgruppe wurden die TSH- und fT4-Werte der tiefgefrorenen Proben erst nach der Schwangerschaft gemessen. In der Screeninggruppe wurden TSH und freies T4 sofort gemessen. Bei TSH-Werten über der 95. Perzentile oder bei Werten für das freie T4 unterhalb der 2,5. Perzentile (oder bei einer Kombination aus beidem) wurde eine Levothyroxin-Substitution eingeleitet, beginnend mit einer Dosis von 150 Mikrogramm. Nach 6 Wochen erfolgte eine Dosisanpassung. Die Zielwerte für TSH lagen zwischen 0,1 und 1,0 mIU/l. Ein Intelligenztest und eine psychologische Untersuchung erfolgten bei allen Kindern von Müttern, die entweder in der Schwangerschaft oder nach der Geburt (Kontrollgruppe) positiv im Sinne zu hoher TSH-Werte oder erniedrigter fT4-Werte gemessen worden waren.

In der Screeninggruppe wurden 4,6 % der Frauen positiv getestet, in der Kontrollgruppe 5 %. Die Schilddrüsenhormontherapie in der Interventionsgruppe startete im Median in der 13. Schwangerschaftswoche (+3 Tage). Die psychologischen Tests konnten bei 78,2 % der Kinder, deren Mütter bereits in der Schwangerschaft gemessen wurden (Screeninggruppe), und bei 73,3 % der Kinder der Mütter aus der Kontrollgruppe 3 Jahre nach der Geburt durchgeführt werden. Zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Schwangerschaftsdauer war nahezu identisch (Median 40,1 und 40,2 Wochen;  $p = 0,1$ ). Die Rate der Frühgeburten ( $< 37$ . Schwangerschaftswoche) unterschied sich nicht signifikant (5,6 % und 7,9 %;  $p = 0,2$ ). Auch das Geburtsgewicht der Kinder war nicht relevant unterschiedlich (Median 3,5 kg und 3,3 kg;  $p =$

0,1). Auch im primären Endpunkt der Studie, dem Intelligenzquotienten der Kinder im dritten Lebensjahr, gab es keine Unterschiede. Der per Definition auf 100 festgelegte IQ der Kinder aus der Kontrollgruppe war nicht signifikant unterschiedlich von dem der Kinder der Screeninggruppe (IQ = 99,2;  $p = 0,4$ ). Der Anteil der Kinder mit einem IQ von weniger als 85 lag etwa gleich hoch mit 12,1 % in der Screeninggruppe und 14,1 % in der Kontrollgruppe.

Ein wesentlicher Kritikpunkt dieser wirklich großen Untersuchung ist der späte Zeitpunkt des TSH-Screenings. Es könnte sein, dass zu diesem Zeitpunkt die wesentlichen Schritte der fetalen Hirnentwicklung bereits abgelaufen sind und sich spätere Erhöhungen des TSH-Wertes nicht mehr relevant bemerkbar machen. Grundsätzlich hat damit auch diese Studie die Frage, ob ein frühzeitiges TSH-Screening bei Schwangeren sinnvoll ist, nicht abschließend geklärt. Aufgrund der aktuellen Datenlage aus der Literatur hat die Amerikanische Endokrinologische Fachgesellschaft in einer Praxisleitlinie im Sommer 2012 empfohlen, bei Schwangeren einen TSH-Wert  $< 2,5$  mIU/l anzustreben [10]. Es scheint ratsam, zunächst dieser Empfehlung zu folgen, bis weitere Daten zur Verfügung stehen.

## ■ Stammzellforschung

Ein großer Durchbruch in der Stammzellforschung scheint Wissenschaftlern aus Belgien gelungen zu sein. Antonica et al. berichten vorab in einer Online-Ausgabe von *Nature* von der Möglichkeit, Mäusestammzellen in funktionsfähige Schilddrüsenfollikelzellen zu transformieren [11]. Bisher gab es ein solches Stammzellmodell, das eine ausreichende morphogenetische und molekulare Zelldifferenzierung erlaubte, für die Schilddrüse noch nicht. Die Forscher nutzten eine transiente Überexpression der Transkriptionsfaktoren NKX2-1 und PAX8, um diese Differenzierung zu erreichen. Es gelang ihnen, im Mäusemodell die Stammzellen zu veranlassen, sich nach Behandlung mit Thyreotropin (TSH) in 3-dimensionalen Schilddrüsenfollikeln zu organisieren. Die Follikel waren darüber hinaus in der Lage, Jodid zu organisieren. In der Folge war es möglich, diese Follikelzellen in athyreote Mäuse zu implantieren, wo es ihnen gelang, eine Schilddrüsenhormonproduktion in Gang zu setzen und die Hypothyreose auszugleichen. Diese Ergebnisse sind auch im Licht der Stammzellforschung auf anderen Organen als sensationell zu bezeichnen. Es bleibt abzuwarten, ob die Ergebnisse von anderen Forschergruppen reproduziert werden können. Sollte dies auch mit menschlichen Stammzellen möglich sein, ergäbe sich die Möglichkeit, Patienten mit angeborener Athyreose, Patienten nach Thyreoidektomien oder Patienten mit Hypothyreose im Rahmen von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse durch eine Stammzelltherapie eine körpereigene Hormonproduktion zu ermöglichen. Betrachtet man jedoch die Rückschläge vieler Forschergruppen auf anderen Organen (z. B. Insulinproduktion von Pankreaszellen in der Diabetes-Therapie), dann scheint eine gewisse Skepsis angebracht.

## ■ Relevanz für die Praxis

Die beste Option für die medikamentöse Therapie der Struma nodosa ist die kombinierte Gabe von Jodid und Levothyroxin. Bei milder endokriner Orbitopathie ist die Gabe von 200 Mikrogramm Natriumselenit hilfreich. Eine niedriger dosierte Radiojodtherapie ist in der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zu erwarten. Eine Vorbehandlung mit rekombinantem TSH führt zu größerer Patientenzufriedenheit bei gleich hoher Sicherheit.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor hat eine beratende Tätigkeit bei Sanofi-Aventis und Genzyme.

## Literatur:

1. Verborg FA, Stokkel MP, Düren C, et al. No survival difference after successful (131I) ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 276–83.
2. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1674–85.
3. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al.; Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1663–73.
4. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, et al.; LISA Investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2786–95.
5. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al.; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920–31.
6. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 545–54.
7. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 799–809.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
9. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366: 493–501. Erratum in: *N Engl J Med* 2012; 366: 1650.
10. Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–65.
11. Antonica F, Kasprzyk DF, Opitz R, et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells. *Nature* 2012; 491: 66–71.



### PD Dr. med. Joachim Feldkamp

Chefarzt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie am Klinikum Bielefeld. Zuvor leitender Oberarzt der Endokrinologie am Klinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Leitung der endokrinologischen Laboratorien und Vertretung des Klinikdirektors). Habilitation zu einem Thema zur Fas-induzierten Apoptose bei humanen Thyreozyten.

# EINFACH INDIVIDUELL EINFACH FLEXIBEL EINFACH FLEXPEN®

**Grüne  
Box**  
ab 1.4.2013

## NovoMix® 30 FlexPen® jetzt in der Grünen Box

Der Fertigpen für den einfachen Einstieg  
in die Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes



### Fachkurzinformation

**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). 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 03/2012. **Weitere Angaben** zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. NovoMix® 30, Changing Diabetes® und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Novo Nordisk Pharma GmbH**, Operring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01, Fax: 01/408 32 04, kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009, [www.novonordisk.at](http://www.novonordisk.at) - 1305102FAFP



**changing  
diabetes®**

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

**NovoMix® 30 FlexPen®**  
(Biphasisches Insulinaspart)

# Auswirkungen der pharmakologischen Osteoporosetherapie in der Zahnheilkunde

R. Gruber

**Kurzfassung:** Die pharmakologische Osteoporosetherapie greift systemisch in den Knochenumbau ein und erreicht damit auch den Kieferknochen. Die komplexen Auswirkungen auf die Klinik der Parodontologie und Implantologie werden im vorliegenden Beitrag beispielhaft dargestellt. Vitamin D<sub>3</sub> fördert die Heilung nach Parodontalchirurgie. Bisphosphonate können die parodontale Situation während der Nachsorgetherapie verbessern und möglicherweise die Einheilung von dentalen Implantaten fördern. Die meisten klinischen Studien zeigen keine negativen Effekte in Bezug auf die Entstehung von Osteonekrosen des Kieferknochens. Die Bedeutung von Strontium für die Zahnheilkunde ist primär in der Kariesprävention angesiedelt. Erste klinische Pilotstudien unterstützen eine mögliche Wirkung von Teriparatid auf die Einheilung dentaler Implantate. Bedeutsam erscheinen die positiven

Effekte von Teriparatid bei der Regeneration nach chirurgischer Parodontaltherapie. Die vorliegenden Studien zeigen, dass die pharmakologische Osteoporosetherapie einen positiven Einfluss auf die Klinik der Parodontologie und Implantologie haben kann.

**Schlüsselwörter:** Zahnheilkunde, Osteoporose, Implantat, Kieferknochen, Pharmakotherapie

**Abstract: The Effects of Pharmacological Treatment of Osteoporosis in Dentistry.** The pharmacological treatment of osteoporosis affects bone remodeling throughout the skeleton and thus also the jawbone. The complex effects of pharmacological osteoporosis therapy on clinical periodontology and implant dentistry are exemplified in this paper. For example, vitamin

D<sub>3</sub> has a positive role in healing after periodontal surgery. Bisphosphonates can improve the periodontal situation during maintenance therapy and promote osseointegration of dental implants. Most clinical studies report no adverse effects on the development osteonecrosis of the jaw. Strontium is primarily linked to caries prevention. First clinical pilot studies support a possible benefit of teriparatide on the healing of dental implants. Notable are the positive effects of teriparatide on periodontal regeneration after surgery. The present studies indicate that the pharmacological treatment of osteoporosis can have a beneficial effect on clinical periodontology and implant dentistry. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 12–5.**

**Key words:** dentistry, osteoporosis, dental implant, jaw bone, pharmacotherapy

## ■ Einleitung

Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Zahnheilkunde, Zahnmedizin) ist ein Überbegriff für die klinischen Fachgebiete Prothetik, Kieferorthopädie, konservierende Zahnheilkunde, Parodontologie und orale Chirurgie. Ziel dieses Artikels ist es, die beiden letztgenannten Disziplinen in den Zusammenhang mit der pharmakologischen Osteoporosetherapie zu stellen. Die Parodontologie (Parodontitis ist im Volksmund auch als „Zahnfleischschwund“ bekannt) befasst sich mit der Prävention, Behandlung und Nachsorge der chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Typische klinische Parameter sind der parodontale „Attachmentverlust“ und die erhöhte Sondierungs- oder Taschentiefe. Die Implantologie ist u. a. ein Teilgebiet der oralen Chirurgie und beschäftigt sich mit dem Setzen dentaler Implantate in den Kieferknochen. Das Implantat dient als künstliche Zahnwurzel, um künstliche Zahnkronen zu fixieren. Die knöcherne Einheilung der Implantate („Osseointegration“; Abb. 1) sowie der Erhalt der periimplantären Gewebe sind damit für den Langzeiterfolg der Behandlung ausschlaggebend.

Wie jeder Knochen im Skelettsystem unterliegt auch der Kieferknochen dem koordinierten Wechselspiel von knochenresorbierenden Osteoklasten und knochenbildenden Osteoblasten [1]. Die pharmakologische Osteoporosetherapie greift

in diesen Knochenumbau ein und hat demnach neben der erwünschten Wirkung auf Wirbelkörper und Schenkelhals auch Einfluss auf den Kieferknochen [2]. Die Literaturdatenbank PubMed weist mit den Suchbegriffen „osteoporosis therapy“ und „dentistry“ insgesamt 320 Artikel aus, 121 Artikel davon sind in den vergangenen 5 Jahren erschienen. Der vorliegende Beitrag beruht auf einer Auswahl zumeist klinischer Studien, die zeigen, dass die pharmakologische Osteoporosetherapie eine Auswirkung auf die Klinik der Parodontologie und der Implantologie hat.

## ■ Vitamin D<sub>3</sub>

In Österreich zeigt etwa ¼ der erwachsenen Bevölkerung eine Hypovitaminose für 25(OH)D [3]. Diese Hypovitaminose hat eine mögliche negative Konsequenz in der Parodontologie. Beispielsweise erfolgt die Heilung nach Parodontalchirurgie vergleichsweise schneller bei Patienten mit einem 25(OH)D-Spiegel > 19 ng/ml [4]. Es gibt auch Hinweise, dass eine Supplementation mit 400 Einheiten 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pro Tag eine Verbesserung der parodontalen Situation bei Patienten unter Nachsorgetherapie bewirkt [5]. Die Bedeutung von Vitamin D<sub>3</sub> bei der Knochenregeneration, beispielsweise der Frakturheilung [6], aber auch der Implantateinheilung [7], geht aus den präklinischen Studien nicht klar hervor. Wir haben die Auswirkungen der Supplementation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> an ovariectomierten Ratten untersucht [8]. Es zeigte sich, dass speziell in der Kortikalis eine positive Wirkung der Supplementation in Bezug auf die Osseointegration von Minischrauben in der Tibia nachweisbar war. Die vorliegenden Studien unterstreichen die positive Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub> in der Parodontologie und der Implantologie.

Eingelangt am 9. Jänner 2013; angenommen am 20. Jänner 2013

Aus dem Labor für Orale Zellbiologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern, Schweiz

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. DI Dr. nat. techn. Reinhard Gruber, Labor für Orale Zellbiologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern, CH-3010 Bern, Freiburgstrasse 7; E-Mail: reinhard.gruber@zmk.unibe.ch

## ■ Bisphosphonate

Bisphosphonate sind ein sensibles Thema in der Zahnheilkunde, zumal es durch das potenzielle Auftreten von Osteonekrosen im Kiefer zu einer Verunsicherung von Zahnärzten und deren Patienten gekommen ist [9]. Übersehen werden zumeist Studien, die den Bisphosphonaten eine positive Wirkung attestieren. Beispielsweise kommt es durch die 6-monatige systemische Gabe von Alendronat zu einer Verbesserung der parodontalen Situationen während der Nachsorgetherapie [10, 11]. Zudem zeigt die lokale Anwendung von Gels mit 1 % Alendronat eine positive Wirkung bei Patienten mit aggressiver und chronischer Parodontitis [12, 13]. Bei der Frakturheilung im Rattenmodell führt die systemische Gabe von Zoledronat zu einem größeren und mechanisch stabileren Frakturkallus [14]. Diese, aber auch weitere präklinische Studien dürften dazu geführt haben, mit Bisphosphonaten beschichtete dentale Implantate klinisch auszutesten [15]. Dabei zeigte sich nach 6 Monaten eine Steigerung der mechanischen Stabilität der mit Alendronat beschichteten Implantate [15]. Die klinische Relevanz der Implantatstabilität in Bezug auf den Implantaterfolg ist allerdings nicht restlos geklärt.

Osteonekrosen des Kieferknochens („osteonecrosis of the jaw“ [ONJ]) wurden 2003 erstmals beschrieben und sind durch einen freiliegenden Knochen ohne Tendenz zur Heilung charakterisiert [16]. Etwa 95 % der Fälle sind mit einer malignen Grunderkrankung wie Brust- und Prostatakarzinom sowie dem Multiplen Myelom assoziiert [9, 17]. Etwa 5 % der Fälle von ONJ sind demnach mit einer metabolischen Osteopathie, vornehmlich der postmenopausalen Osteoporose, assoziiert. Die aktuelle Datenlage erlaubt jedoch nur ungefähre Aussagen zur Prävalenz der ONJ bei Patienten mit metabolischen Osteopathien, die zwischen 0,001 und 1 % liegt [9, 18]. Osteonekrose wird übrigens auch ohne Bisphosphonate diagnostiziert [19, 20]. Diskutiert wird das Thema ONJ auch in der Implantologie. Die meisten klinischen Studien zeigen keine negativen Effekte in Bezug auf den Implantaterfolg und die Entstehung von Osteonekrosen [21]. Es liegen aber Fallberichte zu Implantatverlust und ONJ vor [22, 23]. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der hohe therapeutische Nutzen der Bisphosphonate dem geringen Risiko des Auftretens einer ONJ gegenübergestellt werden muss.

## ■ Biologicals

### Anti-RANKL-Antikörper

Der therapeutische Nutzen von Denosumab, einem Antikörper, der gegen RANKL gerichtet ist, dem Schlüsselmolekül in der Osteoklastogenese, ist gut belegt [24]. Unerwartet war, dass die pharmakologische Blockierung von RANKL mit dem Auftreten von ONJ assoziiert ist. Auch hier gilt, dass onkologische Patienten mit Denosumab-Therapie zu etwa 2 % ONJ entwickeln [25], während bei Patienten mit metabolischen Osteopathien und deutlich geringeren Denosumab-Dosierungen nur einzelne Fälle auftreten [26]. Die Hypothese, dass die Einlagerung von Bisphosphonaten in den Knochen den zentralen Mechanismus der ONJ darstellt, ist daher eher unwahrscheinlich. Die Unterdrückung der Knochenresorption, unabhängig vom pharmakologischen Mechanismus, ist damit ein zentraler Faktor bei der Entstehung der ONJ. Wie

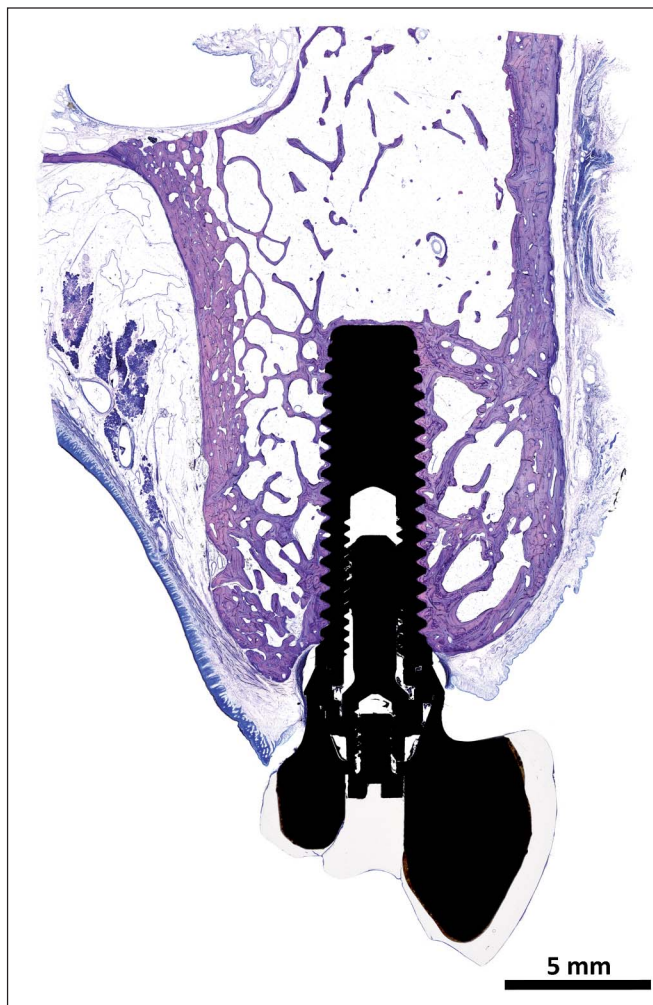


**Abbildung 1:** Die Bedeutung der pharmakologischen Osteoporosetherapie für die Einheilung und den Erhalt der Implantate während der funktionalen Belastung ist das Ziel von Forschungsaktivitäten. Das Bild zeigt ein dentales Implantat nach 18 Monaten funktioneller Belastung. Implantat und Krone sind schwarz. Der Knochen ist violett, wobei die Kortikalis und der trabekuläre Anteil des Alveolarknochens gut erkennbar sind. Das umgebende Weichgewebe, die Gingiva mit dem Epithel, ist ebenfalls deutlich erkennbar. Die Histologie stammt aus dem Karl-Donath-Labor für Hartgewebs- und Biomaterialforschung der Bernhard-Gottlieb-Universitätszahnklinik Wien.

viel residuale Osteoklastenaktivität vorhanden sein muss, um das Auftreten einer ONJ zu vermeiden, ist derzeit unklar.

### Anti-SOST-Antikörper

Vielsprechend in Bezug auf die Osteoporosetherapie mit Biologika ist die Entwicklung von pharmakologischen Strategien zur Blockierung von Sklerostin, einem Inhibitor des Wnt-Signalweges. Präklinische Studien sowie erste klinische Untersuchungen verdeutlichen die knochenanabole Wirkung dieser Strategie sowohl beim Knochenumbau [27] als auch bei der Frakturheilung [28, 29]. Präklinische Studien zeigen zudem eine Steigerung der Einheilung von Titanimplantaten durch die systemische Gabe von neutralisierenden Antikörpern gegen Sklerostin [30]. Interessant ist, dass auch Zementozyten und Gingivafibroblasten Sklerostin produzieren, woraus sich ein möglicher Zusammenhang mit der Parodontologie ergibt [31]. Um dieser Frage nachzugehen, haben wir eine Analyse des Zahnhalteapparates von Sklerostin-Knock-out-Mäusen durchgeführt. Diese Mäuse haben einen vergrößerten Unterkiefer. Die Dimensionen von Zahn, Schmelz oder Dentin sind jedoch unverändert. Der Parodontalspalt, also der Raum zwischen Zahn und Alveolarknochen, ist zudem nur

minimal verkleinert (Kuchler und Schwarze et al., submitted). Klinische Schlussfolgerungen sind daraus nicht abzuleiten, aber es gilt, dem Zahnhalteapparat bei zukünftigen klinischen Studien Aufmerksamkeit zu widmen.

## Strontiumranelat

Die Bedeutung von Strontium für die Zahnheilkunde ist primär in der Kariesprävention angesiedelt [32]. Präklinische Studien mit Strontiumranelat weisen auf eine leichte Steigerung der Knochenregeneration und damit auf einen möglichen Zusammenhang mit der Einheilung dentaler Implantate hin [33, 34]. Die möglichen Auswirkungen einer Osteoporosetherapie mit Strontiumranelat auf Parodontologie und Implantologie bleiben unklar.

## Teriparatid und PTH

Teriparatid (1-32 rhPTH) und PTH (1-84 rhPTH) werden in schweren Fällen von Osteoporose eingesetzt [35]. Zudem liegen zahlreiche präklinische Studien vor, die den knochenanabolen Effekt von Teriparatid und PTH auf die Knochenregeneration bestätigen [36]. Mittlerweile liegen auch klinische Studien vor, die auf eine Förderung der Knochenregeneration hinweisen [37, 38]. PTH findet zusehends Interesse in der Zahnheilkunde. Beispielsweise haben wir eine klinische Pilotstudie veröffentlicht, in der die Einheilung von Minischrauben unter Gabe von Teriparatid histomorphometrisch analysiert wurde [39]. Weiterführende Studien, speziell bei Patienten mit komplizierter Knochenheilung, erscheinen sinnvoll. Bemerkenswert ist die positive Wirkung von Teriparatid bei der Regeneration nach chirurgischer Parodontaltherapie [40]. Trotz der kurzen Verabreichungsperiode von 9 Wochen hält der positive Effekt von Teriparatid auf die parodontale Regeneration mehrere Monate lang an. Die Gabe von Teriparatid und PTH wird weiters bei der Therapie der ONJ diskutiert, es liegen dazu nur Fallberichte vor [41, 42]. Die Möglichkeiten von Teriparatid und PTH in der Zahnheilkunde sind insgesamt als positiv einzustufen.

## Schlussfolgerung und Einschränkungen

Die pharmakologische Osteoporosetherapie hat Einfluss auf die Klinik der Parodontologie und Implantologie. Es wurden die positiven Aspekte der pharmakologischen Osteoporosetherapie angesprochen und die potenziellen Nebenwirkungen festgehalten. Einschränkend ist anzumerken, dass der vorliegende Beitrag auf einer persönlichen Auswahl von Studien beruht und keine systematische Übersicht bietet. Das komplexe Thema der ONJ kann nur gestreift und müsste gesondert abgehandelt werden. Nicht diskutiert wurden die Auswirkungen der pharmakologischen Osteoporosetherapie beispielsweise auf die kieferorthopädische Zahnbewegung. Ebenso unerwähnt bleibt die umfangreiche Literatur zur Assoziation von Parametern der Osteoporose und der Zahnheilkunde ohne Berücksichtigung der pharmakologischen Osteoporosetherapie. Die Abhandlung über die pharmakologische Osteoporosetherapie und deren Auswirkung auf die Klinik der Parodontologie und Implantologie sind demnach Teil des umfangreichen Themenkomplexes „Osteoporose und Zahnheilkunde“ – ein spannendes Feld an der Schnittstelle sehr unterschiedlicher medizinischer Disziplinen.

## Relevanz für die Praxis

Vereinzelte Meldungen über das mögliche Auftreten einer Osteonekrose des Kieferknochens im Zusammenhang mit der antiresorptiven Osteoporosetherapie haben zu einer Verunsicherung von Ärzten und Patienten geführt. Die positiven Effekte einer pharmakologischen Osteoporosetherapie auf die Zahnheilkunde wurden davon überschattet. Der vorliegende Artikel beleuchtet die positiven Aspekte der Osteoporosetherapie auf die Klinik der Parodontologie und Implantologie.

## Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

- Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, et al. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 1243–9.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177–84.
- Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323–31.
- Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res* 2011; 90: 1007–12.
- Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 1433–9.
- Melhus G, Solberg LB, Dimmen S, et al. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop* 2007; 78: 393–403.
- Kelly J, Lin A, Wang CJ, et al. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont* 2009; 18: 473–8.
- Dvorak G, Fugl A, Watzek G, et al. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 1308–13.
- Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 90–6.
- Lane N, Armitage GC, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005; 76: 1113–22.
- Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, et al. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004; 75: 1579–85.
- Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanical therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83: 19–26.
- Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83: 11–8.
- Amanat N, McDonald M, Godfrey C, et al. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 867–76.
- Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 2012; 50: 1148–51.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–7.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 2006; 144: 753–61.
- Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, et al. Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan. *Bone* 2012; 51: 882–7.
- Grbic JT, Black DM, Lyles KW, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 1365–70.
- Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, et al. Osteonecrosis of the jaw in older osteoporosis patients treated with intravenous bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1199–206.
- Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol* 2010; 81: 479–84.
- Jacobsen C, Metzler P, Rossle M, et al. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Invest* 2013; 17: 167–75.
- Yip JK, Borrell LN, Cho SC, et al. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 408–14.
- Sutton EE, Riche DM. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1000–9.
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase

III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341–7.

26. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 694–701.

27. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26.

28. Ominsky MS, Li C, Li X, et al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1012–21.

29. McDonald MM, Morse A, Mikulec K, et al. Inhibition of sclerostin by systemic treatment with sclerostin antibody enhances healing of proximal tibial defects in ovariectomized rats. *J Orthopaed Res* 2012; 30: 1541–8.

30. Virdi AS, Liu M, Sena K, et al. Sclerostin antibody increases bone volume and enhances implant fixation in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 1670–80.

31. Jager A, Gotz W, Lossdorfer S, et al. Localization of SOST/sclerostin in cementocytes in vivo and in mineralizing periodontal

ligament cells in vitro. *J Periodont Res* 2010; 45: 246–54.

32. Lippert F, Hara AT. Strontium and caries: a long and complicated relationship. *Caries Res* 2012; 47: 34–49.

33. Li Y, Li X, Song G, et al. Effects of strontium ranelate on osseointegration of titanium implant in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 1038–44.

34. Linderback P, Agholme F, Wermelin K, et al. Weak effect of strontium on early implant fixation in rat tibia. *Bone* 2012; 50: 350–6.

35. Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 647–56.

36. Barnes GL, Kakar S, Vora S, et al. Stimulation of fracture-healing with systemic intermittent parathyroid hormone treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90 (Suppl 1): 120–7.

37. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 404–14.

38. Peichl P, Holzer LA, Maier R, et al. Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic

women. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1583–7.

39. Kuchler U, Luvizuto ER, Tangl S, et al. Short-term teriparatide delivery and osseointegration: a clinical feasibility study. *J Dent Res* 2011; 90: 1001–6.

40. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010; 363: 2396–405.

41. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1–34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573–80.

42. Kates SL, Kates OS, Mendelson DA. Advances in the medical management of osteoporosis. *Injury* 2007; 38 (Suppl 3): S17–S23.

#### Univ.-Doz. DI Dr. nat. techn. Reinhard Gruber

Promotion an der Universität für Bodenkultur, als Post-doc an der Abteilung für Rheumatologie, danach Wechsel an die Wiener Zahnklinik. Er war stellvertretender Direktor des Curriculum für Zahnmedizin und koordinierte ein Doktorandenprogramm mit dem Titel „Bone and Joint Regeneration“. Er war Gastwissenschaftler an der Carnegie Mellon University in Pittsburgh und an der University of Michigan. Seit 2012 Leiter des Labors für Orale Zellbiologie der Zahnmedizinischen Kliniken der Universität Bern.



# ALLGEMEIN MEDIZIN

UPDATE REFRESHER

12. – 15. Juni 2013

32 DFP-Punkte

Aula der Wissenschaften Wien

# DIABETES

UPDATE REFRESHER

13. – 14. Juni 2013

16 DFP-Punkte

Aula der Wissenschaften Wien

#### Information / Anmeldung

Tel.: 02252 263 263 10

Fax: 02252 263 263 40

info@fomf.at

www.fomf.at

FORUM  
FÜR MEDIZINISCHE  
FORTBILDUNG



# Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?

F. M. Köhn<sup>1</sup>, H. C. Schuppe<sup>2</sup>, G. Haidl<sup>3</sup>

**Kurzfassung:** Andrologie umfasst die Betreuung von Männern mit Fertilitätsstörungen, erektiler Dysfunktion, Libido- und Ejakulationsstörungen, verschiedenen Formen des Hypogonadismus und Pubertas tarda. Darüber hinaus deckt diese Fachrichtung auch Fragen der männlichen Kontrazeption, Gynäkomastie und der Seneszenz des Mannes ab.

In den vergangenen Jahren hat die Andrologie wesentliche Impulse durch neue Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin erhalten. Seit ca. 20 Jahren bedeutet selbst das Fehlen von Spermien im Ejakulat nicht den Ausschluss einer biologischen Vaterschaft.

Demographische Veränderungen der Bevölkerung rücken Gesichtspunkte der Vaterschaft älterer Männer in den Vordergrund.

Zudem gewinnen Aspekte der Prävention von Fertilitätsstörungen (z. B. bei Konsum von Genussgiften) zunehmende Bedeutung.

Neue Erkenntnisse in Bezug auf Spermienfunktionsstörungen werden den Anteil so genannter idiopathischer Fertilitätsstörungen des Mannes reduzieren.

**Schlüsselwörter:** Andrologie, Reproduktionsmedizin, Spermogramm, Spermienfunktionen, Fertilität, Hypogonadismus

**Abstract: The Infertile Couple – Andrological Aspects.** Andrology deals with male infertility, erectile dysfunction, loss of libido, ejaculatory disorders, hypogonadism, delayed puberty, male contraception, gynecomastia, and aspects of the aging male.

New trends in reproductive medicine have influenced the work-up of andrological patients over the past years. Even lack of ejaculated spermatozoa does not necessarily exclude paternity since testicular sperm extraction has been established in men with obstructive or non-obstructive azoospermia.

New aspects of modern andrology are fertility of elderly men, prevention of fertility disorders, and evaluation of sperm dysfunctions, which will reduce the percentage of idiopathic male infertility in the future. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 16–25.**

**Key words:** andrology, reproductive medicine, semen analysis, sperm functions, fertility, hypogonadism

## ■ Einführung

Die Andrologie (Männerheilkunde) ist ein interdisziplinäres Fachgebiet und beinhaltet die Lehre von der Physiologie und Pathophysiologie der Fortpflanzungsfunktionen des Mannes [1]. Bei der Betreuung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch ist eine enge Kooperation mit der Gynäkologie, Endokrinologie, Humangenetik, Pädiatrie, Onkologie, Psychosomatik und Sexualmedizin erforderlich.

Schwerpunkt der klinischen Andrologie ist die Diagnostik und Therapie männlicher Fertilitätsstörungen; zusätzlich gehören aber auch Störungen der sexuellen Entwicklung und der endokrinen Hodenfunktion, die erektile Dysfunktion und andere Sexualstörungen, Fragen der Fertilitätsprophylaxe und Kontrazeption, Krankheitsbilder der männlichen Brustdrüse sowie die Seneszenz des Mannes zum Aufgabenspektrum dieses Fachgebietes [2].

## ■ Kinderwunsch und demographische Entwicklung in Deutschland

Innerhalb von ca. 100 Jahren hat sich die durchschnittliche Kinderzahl von ca. 4 auf etwa 1,4 pro Frau reduziert [3]. Diese stetige Abnahme der Kinderzahl erfolgte nicht kontinuierlich. Nach deutlichen Einbrüchen im Gefolge von Erstem

Weltkrieg, Weltwirtschaftskrise und Zweitem Weltkrieg kam es danach jeweils zu ebenso markanten Anstiegen der Kinderzahl je Frau auf > 3 (nach dem Ersten Weltkrieg) bzw. > 2. Der letzte Anstieg ist als so genannter Babyboom der 1960er-Jahre im Zusammenhang mit dem „Deutschen Wirtschaftswunder“ in Erinnerung geblieben. Die genannten Anstiege waren aber nicht nachhaltig. Seit Jahrzehnten liegt die Zahl der geborenen Kinder je Frau unter dem „Ersatzniveau“ von 2,1, das unabhängig von Zuwanderung eine Stabilisierung der Bevölkerungszahl erlauben würde [3].

Der Anteil von Frauen, die kinderlos bleiben, hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich erhöht. Bei Frauen aus dem Jahrgang 1935 lag er bei 9 %, bei jenen aus dem Jahrgang 1960 betrug er 26 % [3]. Zusätzlich werden Frauen bei der Geburt ihres ersten Kindes immer älter. Das durchschnittliche Alter beträgt heute ca. 30 Jahre. Bemerkenswerterweise geben aber Frauen und Männer im Alter zwischen 20 und 39 Jahren an, sich im Durchschnitt 1,75 bzw. 1,59 Kinder zu wünschen [3]. Der Wunsch nach Kindern übersteigt somit bei beiden Geschlechtern die tatsächliche Zahl von Kindern je Frau (ca. 1,4).

## ■ Häufigkeit ungewollter Kinderlosigkeit

Eine Infertilität liegt definitionsgemäß vor, wenn bei einem Paar trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft eingetreten ist [4]. Bezogen auf das Paar oder den einzelnen Partner wird zwischen primärer und sekundärer Infertilität unterschieden, je nachdem, ob früher bereits einmal eine Schwangerschaft erreicht wurde. Nach epidemiologischen Schätzungen sind weltweit > 80 Millionen Menschen betroffen, wobei die Prävalenz der Paarinfertilität erhebliche geographische Unter-

Eingelangt am 20. November 2012; angenommen am 25. Dezember 2012

Aus dem <sup>1</sup>Andrologikum München; <sup>2</sup>Funktionsbereich Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen; der <sup>3</sup>Andrologie und Hormonlabor, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn, Andrologikum München, D-80331 München, Burgstraße 7; E-Mail: info@andrologikum.com

schiede zeigt [5, 6]. Eine Zuordnung im Sinne eines gynäkologischen oder andrologischen Sterilitätsfaktors ist nicht immer ganz einfach, da eine wechselseitige Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit von Mann und Frau zu beachten ist [1]. So werden Fertilitätsstörungen bei einem Partner durch optimale reproduktive Funktionen des anderen kompensiert oder aber durch entsprechende Einschränkungen der Fertilität erst evident. In mindestens der Hälfte der Fälle ist mit Fertilitätsstörungen auf Seiten des Mannes zu rechnen.

In Deutschland bleiben ca. 15 % der Ehepaare mit Kinderwunsch vorübergehend oder dauernd ungewollt kinderlos [7].

Eine Befragung des Allensbach-Institutes an 304 Frauen, die ungewollt kinderlos geblieben waren oder deren Wunsch nach einem weiteren Kind sich nicht erfüllte, zeigte, dass 70 % der Frauen der Aussage vollständig zustimmten, dass eine künstliche Befruchtung als letzte Chance gesehen wird, Kinder zu bekommen [3]. Zirka 20 % der Befragten hielten eine künstliche Befruchtung für etwas „ganz Normales“. Ein Drittel der Frauen mit aktuellem Kinderwunsch hatte bereits ein Kinderwunschzentrum aufgesucht.

Im Jahr 2010 wurden > 38.000 Zyklen mit intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen (ICSI), > 11.000 Zyklen mit In-vitro-Fertilisationen (IVF) und ca. 20.000 Zyklen mit zuvor kryokonservierten Eizellen (Kryotransfers) durchgeführt [8]. Intrazytoplasmatische Spermieninjektionen erfolgten überwiegend aus andrologischer Indikation (eingeschränktes Spermogramm in ca. 65 %, Azoospermie in ca. 4 %, andere andrologische Indikationen in ca. 25 %). Als wesentlicher Faktor ist darüber hinaus das Alter der Paare zu berücksichtigen, das innerhalb einer Dekade signifikant angestiegen ist [8]. Das mittlere Alter der Frauen, die sich 2010 einer ICSI oder IVF unterzogen, betrug ca. 35 Jahre, das der männlichen Partner ca. 38 Jahre. Durch die genannten Methoden der assistierten Reproduktion sind bisher in Deutschland > 150.000 Kinder geboren worden.

## ■ Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Eine andrologische Untersuchung des Mannes sollte die Identifizierung möglicher Ursachen einer Fertilitätsstörung zum Ziel haben sowie Aussagen über deren Schweregrad und Therapierbarkeit ermöglichen [9]. Umfangreiche andrologische Abklärungen nach wenigen Monaten unerfüllten Kinderwunsches sind nur dann gerechtfertigt, wenn sich aus Anamnese oder Befund Hinweise für eine mögliche Einschränkung der Fertilität ergeben.

Nach ihrer Lokalisation lassen sich Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Drüsen, der Samendeposition, Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden (Tab. 1). Einschränkungen der Hodenfunktion treten darüber hinaus auch infolge primär nicht die Reproduktionsorgane betreffender Erkrankungen auf. Angesichts der komplexen, häufig multifaktoriellen Genese männlicher Fertilitätsstörungen lässt sich in bis zu 1/3 der Fälle trotz eingehender Diagnostik keine Ursache eruieren („idiopathische Infertilität“) [10].

## ■ Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse führen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Hierbei sind anlagebedingte Formen sowie erworbene Schädigungen und Funktionsstörungen zu berücksichtigen:

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus
  - „Isoliert“ (IHH)
  - Kallmann-Syndrom (Kombination mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens, Anosmie)
- Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus)
- Hyperprolaktinämie

Zu den seltenen Ursachen zählen inaktivierende Mutationen (GnRH-Rezeptor, LH, FSH).

Die Symptome des Androgenmangels sind abhängig vom Manifestationsalter der Erkrankung. Für die regelrechte Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und deren Funktion ist die Anwesenheit der Androgene bereits intrauterin bis zum Ende der Pubertät obligat. Für den geschlechtsreifen Mann sind die Androgene dann zur Aufrechterhaltung dieser Funktionen notwendig.

## Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus

Der kongenitale hypogonadotrope Hypogonadismus (isoliert oder in Form des Kallmann-Syndroms) ist eine relativ seltene Erkrankung, die beim männlichen Geschlecht mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 vorkommt. Der Hypogonadismus wird durch Störungen der hypothalamischen Sekretion von GnRH oder eine verminderte Wirkung des Hormons verursacht. Beides hat eine mangelnde Stimulation der Hypophyse mit entsprechend erniedrigten Serumspiegeln von LH und

**Tabelle 1:** Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

### Hypothalamisch-hypophysäre Störungen

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (isoliert [IHH]; Kallmann-Syndrom)
- Hypopituitarismus
- Hyperprolaktinämie

### Testesschäden

- Genetisch bedingte Störungen (z. B. Klinefelter-Syndrom, Deletionen des Y-Chromosoms)
- Malescensus testis
- Infektionen/Entzündungsreaktionen
- Spermatogeneseschädigende Faktoren (Hitze, ionisierende Strahlung, Genussgifte, Pharmaka, Umweltchemikalien, Allgemeinerkrankungen)
- Vaskulär bedingte Störungen (Torsion, Varikozele)
- Idiopathische Störungen

### Posttestikuläre Störungen

- Obstruktionen (anlagebedingt, inklusive Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens [CBAVD], erworben)
- Infektionen/ Entzündungsreaktionen (Samenwege/akzessorische Drüsen)
- Nebenhodenfunktionsstörungen
- Immunologische Faktoren (Spermatozoen-Autoantikörper)

### Störungen der Samendeposition

- Emissions- und Ejakulationsstörungen
- Erektile Dysfunktion
- Hypospadie, Phimose, Penisdeformationen

FSH, Testosterondefizit sowie ausbleibender Induktion der Spermatogenese zur Folge. Beim Kallmann-Syndrom ist gleichzeitig die Entwicklung und spätere Funktion der Bulbi und Tractus olfactorii gestört.

Genetische Defekte lassen sich bei der Hälfte der familiär gehäuften Fälle und bei ca. 10 % der sporadischen Fälle nachweisen. Neben dem X-chromosomalen KAL1-Gen mit seinem Produkt Anosmin 1 kann eine Mutation zahlreicher weiterer Gene zu einem angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus führen [11]. Entsprechend können die Krankheitsbilder X-chromosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Je nach Erbgang besteht eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50 % für eine Weitergabe an die nächste Generation.

Der Phänotyp zeigt eine große Variabilität. Die Patienten werden in der Regel zunächst wegen einer ausbleibenden oder nur gering ausgeprägten Pubertätsentwicklung vorgestellt. Das Hodenvolumen liegt meist < 5 ml, der Penis ist unterentwickelt, die sekundäre Behaarung (Bartwuchs, Pubes- und Axillarbehaarung) fehlt oder ist nur ansatzweise vorhanden, das Fettverteilungsmuster ist weiblich. Darüber hinaus bestehen eunuchoid Körperproportionen, in der Vorgeschichte findet sich nicht selten ein Hodenhochstand bzw. Zustand nach Orchidopexie. Das Vollbild umfasst alle klinischen Zeichen eines bereits präpubertär bestehenden Androgenmangels, eventuell mit Gynäkomastie. Unbehandelt sind Patienten mit IHH und Kallmann-Syndrom infertil und entwickeln Spätkomplikationen des Hypogonadismus.

### Hypopituitarismus

Zu den häufigsten Ursachen eines Hypopituitarismus zählen Tumoren (hormonaktive oder -inaktive Adenome, Metastasen), Traumen, infektiöse oder entzündliche Prozesse, vaskuläre Ursachen sowie die Hämochromatose. Zu berücksichtigen sind auch iatrogene Störungen nach Chemotherapie oder Radiatio, angeborene Defekte kommen dagegen nur selten vor. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Manifestation sowie der beteiligten hypophysären Hormone können klinische Symptome des Hypogonadismus, Unterfunktionen der Schilddrüse und Nebennierenrinde sowie ein Diabetes insipidus auftreten. Bei präpubertären Störungen ist darüber hinaus ein Wachstumshormonmangel zu beachten.

### Hyperprolaktinämie

Eine organisch bedingte Hyperprolaktinämie ist am häufigsten auf prolaktinproduzierende Hypophysenadenome zurückzuführen. Makroprolaktinome (Durchmesser > 10 mm) können durch rasch proliferatives Wachstum zu einer Schädigung benachbarter Strukturen, insbesondere der Sehnerven führen. Nicht prolaktinsezernierende Hypophysentumoren sowie raumfordernde Prozesse im Bereich des Hypophysenstiels und des Hypothalamus sind ebenfalls mögliche Ursachen einer Hyperprolaktinämie. Darüber hinaus beeinflussen physischer oder psychischer Stress, Pharmaka, aber auch Allgemeinerkrankungen wie z. B. chronische Niereninsuffizienz oder Hypothyreose den Prolaktinspiegel über direkte und indirekte Mechanismen. Der Beeinträchtigung der reproduktiven Gesundheit beim Mann liegt entweder eine Störung der pulsatischen GnRH-Sekretion mit nachfolgendem Gonadotropinmangel

oder eine Verdrängung bzw. Zerstörung der gonadotropinproduzierenden Zellen der Hypophyse zugrunde. Zu den klinischen Symptomen gehören Libidoverlust, erektile Dysfunktion und andere Zeichen eines Androgenmangels sowie Fertilitätsstörungen [9].

## ■ Genetisch determinierte und kongenitale Störungen der Hoden

Primär den Hoden betreffende Schäden können auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein. In der andrologischen Praxis kommen vor allem Beeinträchtigungen der Spermatogenese und damit der Fertilität vor; zu beachten sind aber auch Formen des anlagebedingten/hypergonadotropen Hypogonadismus:

- Klinefelter-Syndrom
- Deletionen des Y-Chromosoms
- Anorchie
- Maldescensus testis

### Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom stellt mit einer Prävalenz von ca. 1:500 in der Allgemeinbevölkerung die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann dar. In der Kinderwunsch-Sprechstunde, d. h. bei infertilen Männern, beträgt die Häufigkeit etwa 3 %, bei Patienten mit einer Azoospermie bis zu 14 % [11].

Die Krankheit beruht auf einer numerischen Chromosomenanomalie; bei der Mehrzahl der Patienten findet sich ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY); daneben werden Mosaik (z. B. 47,XXY/46,XY), höhergradige X-chromosomale Aneuploidien oder auch zusätzliche Y-Chromosomen beobachtet. Die Aberrationen sind auf Störungen (Non-Disjunction) in den meiotischen Teilungen während der Keimzellentwicklung der Eltern zurückzuführen, in 2/3 der Fälle bei der Mutter, bei 1/3 väterlicherseits [12].

Präpubertär sind die klinischen Befunde meist diskret, sodass die Diagnose nur selten in diesem Zeitraum gestellt wird. Zu den assoziierten Störungen zählt bei einem Teil der Patienten ein Maldescensus testis; die psychosoziale Entwicklung kann durch Defizite in verbalen und kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt sein. Im Erwachsenenalter sind das geringe Hodenvolumen (1–3 ml, feste Konsistenz), Symptome des Androgenmangels und Infertilität wegweisend [13]. Der Phänotyp des Klinefelter-Syndroms variiert erheblich; zu beachten sind Hochwuchs bei überproportionaler Beinlänge, gynäkoider Habitus und Gynäkomastie. Infolge des Androgendefizits tritt bei unbehandelten Männern häufig eine Osteoporose auf; darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen venösen Insuffizienz und Ulcera cruris sowie für thromboembolische Komplikationen. Bei Adipositas tragen häufig Metabolisches Syndrom bzw. Diabetes mellitus zu einem insgesamt erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom bei [13]. In diesem Zusammenhang ist auch die erhöhte Prävalenz des Mammakarzinoms zu beachten.

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms wird zunächst ein Hormonstatus veranlasst, der deutlich erhöhte

Serumspiegel für die Gonadotropine LH und FSH zeigt; bei der Mehrzahl der Patienten finden sich auch erniedrigte Testosteronkonzentrationen (hypergonadotroper Hypogonadismus). Im Ejakulat findet sich eine Azoospermie; < 8 % der Patienten haben eine hochgradige Oligozoospermie. Die Diagnosesicherung erfolgt zytogenetisch mittels Chromosomenanalyse.

Das Klinefelter-Syndrom geht mit einer Keimzelldegeneration einher; bereits in der Pubertät fällt eine erhebliche Reduktion der Spermatogonienzahl auf [14]. Im Erwachsenenalter weisen die Tubuli seminiferi neben dem Verlust von Keimzellen und Sertoli-Zellen eine Hyalinisierung der Lamina propria auf. Gleichzeitig entwickelt sich im Interstitium eine Hyperplasie der Leydig-Zellen. Andererseits zeigen Studien der vergangenen Jahre, dass bei 30–70 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom noch Foci mit einer residualen Spermatogenese im Hodengewebe vorhanden sind und somit die Möglichkeit einer erfolgreichen testikulären Spermienextraktion (TESE) besteht [15]. Die Erfolgsaussichten hierfür nehmen wahrscheinlich mit zunehmendem Alter des Patienten ab.

### Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Ein intaktes Y-Chromosom ist essenziell für den regelrechten Ablauf der Spermatogenese. Durch molekulargenetische Analysen konnten Mikrodeletionen des Y-Chromosoms im Bereich Yq11 identifiziert und 3 als Azoospermiefaktoren bezeichnete Loci unterschieden werden (AZFa, AZFb, AZFc) [16].

Die Prävalenz der AZF-Deletionen hängt maßgeblich von der ethnischen Herkunft des Patienten ab und beträgt bei Patienten mit nichtobstruktiver Azoospermie 8–12 % (in deutschen Erhebungen 1,6 %), unter infertilen Männern insgesamt bis 1 % [17]. Deletionen mit Verlust der AZFa- und/oder AZFb-Region führen durchweg zu einer Azoospermie bei Sertoli-cell-only- (SCO-) Syndrom bzw. Arrest der Spermatogenese. Der Phänotyp bei AZFc-Deletionen ist dagegen sehr heterogen, sowohl in der Hodenhistologie (SCO; so genannte bunte Atrophie) als auch in der Ejakulatanalyse (Azoospermie bzw. hochgradige Oligozoospermie, d. h. < 1 Mill. Spermien/ml). Die Rate einer erfolgreichen TESE bei azoospermen Patienten mit AZFc-Deletion beträgt ca. 50–65 %. In jedem Fall ist vor Maßnahmen der assistierten Fertilisation eine genetische Beratung notwendig, da alle Söhne eines betroffenen Patienten mit dessen Y-Chromosom die Deletion und damit die männliche Infertilität erben.

### Anorchie

Eine angeborene beidseitige Anorchie kommt bei genetisch männlichen Individuen mit einer Prävalenz von ca. 1:20.000 vor. Als mögliche Ursachen werden sowohl genetische Faktoren als auch vaskuläre Störungen während der Embryonalentwicklung diskutiert. Die resultierende Infertilität ist nicht therapierbar. Bei der häufiger beobachteten einseitigen Aplasie (ca. 1:5000) werden reproduktive und endokrine Funktionen zumeist durch den verbliebenen Hoden kompensiert.

### Maldescensus testis

Der Hodenhochstand (Maldescensus testis) ist die häufigste angeborene Anomalie des männlichen Urogenitaltraktes. Bei

1–5 % der reifen Neugeborenen ist eine Lageanomalie eines oder beider Hoden zu beobachten, bei Frühgeborenen beträgt die Prävalenz bis zu 30 %. In den meisten Fällen kommt es innerhalb des 1. Lebensjahrs noch spontan zum Deszensus; bei unbehandelten erwachsenen Männern beträgt die Häufigkeit eines Hodenhochstandes 0,2–0,5 % [18]. Die Klassifikation erfolgt je nach Ausmaß der Deszensusstörung bzw. Position der Hoden:

- Kryptorchismus: abdominale Lage
- Leistenhoden: Lage im Leistenkanal
- Gleithoden: unter Spannung kurzfristig ins Skrotum verlagerbar
- Der Pendelhoden, dem nur selten eine pathologische Bedeutung zukommt, befindet sich intraskrotal, kann jedoch durch den Cremasterreflex zeitweilig zum äußeren Leistenring bzw. in den Leistenkanal retrahiert werden.
- Bei der Hodenektopie liegt der Hoden außerhalb des physiologischen Deszensusweges (z. B. perineal, crural oder transcrural).

Gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung ist das Risiko für die Entwicklung eines *Carcinoma in situ* bzw. malignen Hodentumoren 4–6-fach erhöht [19]. Auch nach erfolgreicher Therapie sind ab dem 15. Lebensjahr Selbstuntersuchungen und regelmäßige (jährliche) klinisch-sonographische Verlaufskontrollen der Hoden anzuraten. Männer mit Fertilitätsstörungen weisen häufig einen Hodenhochstand in der Vorgeschichte auf (ca. 8–12 % der Fälle).

## ■ Testesschäden und Spermatogenesestörungen unterschiedlicher Ätiologie

### Sertoli-cell-only-Syndrom

Das Sertoli-cell-only-Syndrom ist histopathologisch (Abb. 1) durch den Verlust der Keimzellen in allen oder einem Teil der Tubuli seminiferi charakterisiert [20, 21]. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sowohl kongenitale als auch erworbene Formen umfasst. Das kongenitale komplette SCO-Syndrom wird auch als Germinalzellaplasie bezeichnet; die betroffenen Patienten sind ebenso wie diejenigen mit erworbenen Formen eines kompletten SCO-Syndroms infertil.

### Spermatogenese-Arrest

Der Spermatogenese-Arrest ist durch einen Stillstand der Spermatogenese auf der Stufe der Spermatogonien, der primären Spermatozyten oder der frühen runden Spermatiden definiert, der alle Tubuli seminiferi oder nur einen Teil betreffen kann [20, 21]. Die Ursachen sind entweder genetisch determiniert (z. B. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms) oder erworben (z. B. gonadotoxische Faktoren). Bei komplettem Spermatogenese-Arrest besteht eine Azoospermie.

### Morphologische Defektsyndrome der Spermien

Bei einigen Patienten zeigen sich in der Ejakulatanalyse morphologische Defektsyndrome der Spermien, d. h. die Mehrzahl der untersuchten Spermien weist gleichförmige strukturelle Fehler im Bereich der Kopfsegmente und/oder Flagella auf, die eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich machen [22]. Zu den anlagebedingten, in der Spermiogenese im Hoden entstehenden Störungen zählen die Globozoospermie (fehlende Ausbildung des Akro-

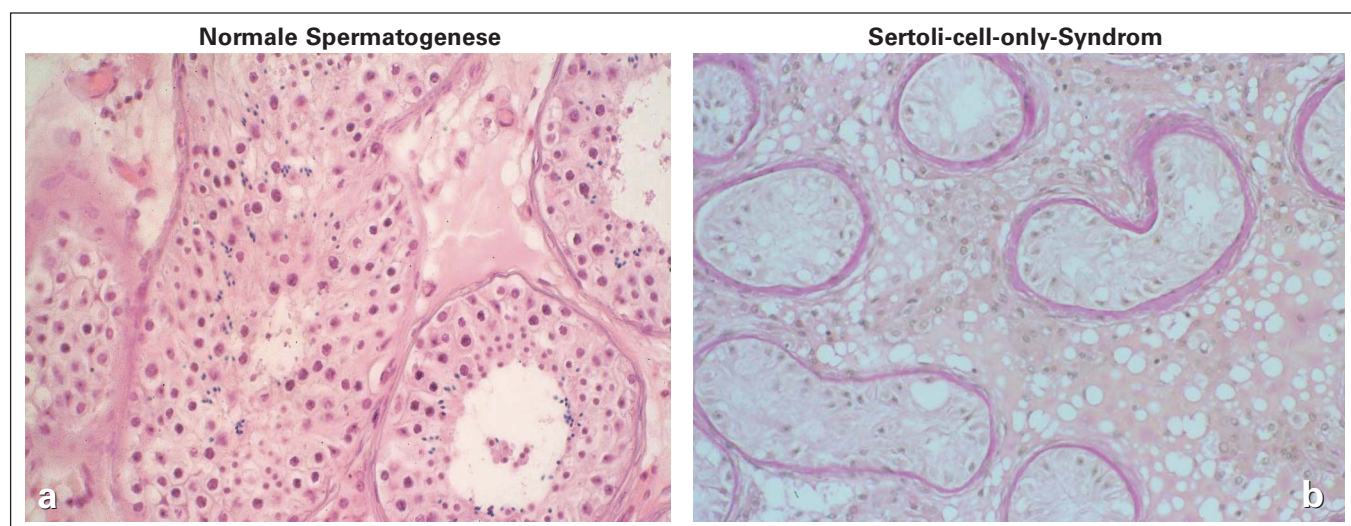


**Abbildung 1:** Testikuläres Gewebe mit (a) ausreifender Spermato- und Spermiogenese mit reifen Spermatozoen und (b) Sertoli-cell-only-Syndrom ohne Nachweis eines Keimepithels.

soms), das 9+0-Syndrom (Fehlen des zentralen Mikrotubuli-Paares im Flagellum, d. h. vollständig immotile Spermien) und das seltene Syndrom der immotilen Zilien (Fehlen der Dyneinarme der Mikrotubuli sowie weitere ultrastrukturelle Defekte des Flagellums; betrifft sowohl Spermien als auch die Zilien der Atemwegsepithelien).

## ■ Einschränkungen der Spermaqualität und Spermienfunktion

Bei zahlreichen Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch finden sich Einschränkungen der Spermaqualität und/oder der Spermienfunktion als Ausdruck einer gestörten Hoden- und/oder Nebenhodenfunktion ohne sonstige fassbare Pathologika im Bereich der Reproduktionsorgane [2, 4]. Die standardisierte Untersuchung des Ejakulates anhand der Empfehlungen der WHO [23] ist somit unerlässlicher Bestandteil der andrologischen Diagnostik. Hierbei umfasst das Spermiogramm

makroskopische, mikroskopische, biochemische, immunologische und mikrobiologische Parameter.

Die Grenzwerte für einzelne Spermiogrammvariablen haben sich mit Erscheinen der aktuellen 5. Auflage des WHO-Laborhandbuchs [23, 24] zum Teil erheblich verändert (Tab. 2). So wurde der Anteil normal geformter Spermien von 15 % auf nunmehr 4 % reduziert. Diese Veränderung ist darauf zurückzuführen, dass für die Beurteilung der Spermienmorphologie schärfere Kriterien (so genannte „strict criteria“) verwendet werden.

Im Gegensatz zur bisherigen Einteilung der Spermienbeweglichkeit in die Kategorien a–d wird nach den neuen WHO-Kriterien nun nur noch zwischen progressiver („PR“) und nicht-progressiver Beweglichkeit („NP“) oder Immotilität („IM“) unterschieden. Der Grenzwert für normale Progressivmotilität wurde von früher 50 % auf nun 32 % reduziert.

**Tabelle 2:** Wesentliche Ejakulatparameter („Basis-Spermiogramm“; WHO 2010). Nach [23].

| Ejakulatparameter                                                  | Konsensusbasierte Normwerte*                          | Untere Grenzwerte fertiler Männer <sup>#</sup><br>5. Perzentile (95%-Konfidenzintervall) |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Verflüssigungszeit                                                 | < 60 Min.                                             |                                                                                          |
| Volumen (ml)                                                       |                                                       | 1,5 (1,4–1,7)                                                                            |
| pH-Wert                                                            | ≥ 7,2                                                 |                                                                                          |
| Spermienkonzentration (× 10 <sup>6</sup> /ml)                      |                                                       | 15 (12–16)                                                                               |
| Gesamt-Spermienzahl (× 10 <sup>6</sup> )                           |                                                       | 39 (33–46)                                                                               |
| Motilität (% PR) <sup>§</sup>                                      |                                                       | 32 (31–34)                                                                               |
| Globalmotilität (% PR + NP)                                        |                                                       | 40 (38–42)                                                                               |
| Morphologie (% „strict criteria“)                                  |                                                       | 4 (3,0–4,0)                                                                              |
| Vitalität (% Eosin-Test) <sup>§</sup>                              |                                                       | 58 (55–63)                                                                               |
| Leukozyten                                                         | < 1 × 10 <sup>6</sup> /ml                             |                                                                                          |
| Membrangebundene Spermien-Antikörper (z. B. MAR-Test) <sup>§</sup> | < 50 % der motilen Spermien mit anhaftenden Partikeln |                                                                                          |

\*WHO 1999 = WHO 2010.

<sup>#</sup> Evidenzbasierte Daten aus einer Referenzpopulation fertiler Männer („time-to-pregnancy“ in der Partnerschaft ≤ 12 Monate) [9, 24]].

<sup>§</sup> Fakultative Tests, siehe Text.

<sup>§</sup> Bisherige Differenzierung (WHO 1999) in schnelle/lineare progressive Beweglichkeit (≥ 25 µm/s bei 37 °C; a) bzw. langsame/träge progressive Beweglichkeit (b) jetzt zusammengefasst als Progressivmotilität (PR); nichtprogressive Beweglichkeit (< 5 µm/s bei 37 °C; bisher [c]) = NP; Immotilität (bisher [d]) = IM.

Ein wesentlicher Aspekt der Spermiogenese, der Transformation runder Spermatiden zu ausdifferenzierten elongierten Spermatiden/Spermien, ist die Chromatinkondensation [25]. Diese geht mit einem weitgehenden Austausch der somatischen Histone durch Protamine in den Kopfsegmenten einher und ist Voraussetzung für die spätere Dekondensation des Kernmaterials im Spermienkopf und damit der Bildung des paternalen Pronukleus. Eine Persistenz der Histone bzw. ein gestörtes Histon-Protamin-Verhältnis ist durch Anfärbung der lysinreichen Histone mit Anilinblau nachweisbar und deutet auf Spermienreifungsstörungen hin. Der Anteil von Spermien mit gestörter Chromatinkondensation im Ejakulat sollte 25 % nicht überschreiten; eine erhöhte Rate geht häufig mit Akrosomdefekten der Spermien einher [26]. Die Chromatinkondensation ist ein Spermienfunktionsparameter, der weitere Informationen über die männliche Fertilität gibt [27]. Sie scheint auch ein geeigneter Parameter zu sein, um die Effektivität andrologisch relevanter Eingriffe wie z. B. die operative Sanierung von Varikozelen überprüfen zu können [28].

Zunehmende Bedeutung erlangen Assays, die Informationen zur DNA-Integrität humaner Spermien liefern [29, 30]. Ausdruck einer DNA-Schädigung ist die DNA-Fragmentation. Hinsichtlich der Entstehung der DNA-Schäden sind neben reaktiven Sauerstoffspezies Störungen der Chromatinkondensation sowie apoptoseassoziierte Zellveränderungen zu berücksichtigen [31]. Als klinisch relevante Beispiele seien hier die oxidative Schädigung der Spermienintegrität und damit einhergehende DNA-Fragmentation infolge von Infektionen und Entzündungen im männlichen Genitaltrakt ebenso durch exogene Noxen wie z. B. Tabakrauchen genannt.

Verschiedene Testverfahren zum direkten bzw. indirekten Nachweis einer DNA-Schädigung werden klinisch verwendet. Angesichts erheblicher methodischer Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien wird derzeit noch weiterer Forschungsbedarf auf diesem Gebiet gesehen [29].

## ■ Varikozele

Die pathologische Erweiterung und Verlängerung des Plexus pampiniformis im Skrotum wird als Varikozele bezeichnet. Sie kommt durch einen Reflux des Blutstroms in der V. testicularis zustande; aufgrund des hämodynamisch ungünstigeren Gefäßverlaufs bis zur V. renalis tritt sie in > 90 % der Fälle linksseitig auf. Ein beidseitiger Befund findet sich bei 15 % der Männer. In der Regel liegt eine idiopathische Varikozele vor; sie kann jedoch auch symptomatisch aufgrund raumfordernder Prozesse im Abflussgebiet der V. testicularis entstehen. Die Pathomechanismen, die zu einer Störung der Hodenfunktion mit vermindertem Volumen, reduzierter Ejakulatqualität und Sub- bzw. Infertilität führen, sind nicht geklärt. Zu den möglichen Teilfaktoren werden erhöhte Skrotaltemperatur, Perfusionsstörungen sowie endokrine und parakrine Effekte gerechnet [32]. Die Prävalenz der idiopathischen Varikozele beträgt in der männlichen Bevölkerung 10–20 %, je nach untersuchtem Kollektiv wird bei Männern mit Fertilitätsstörungen über eine Häufigkeit von bis zu 40 % berichtet.

Die Klassifikation der Varikozele erfolgt anhand des Palpationsbefundes:

- Varikozele I°: nur unter Valsalva-Pressmanöver tastbar

- Varikozele II°: tastbar, aber nicht sichtbar
- Varikozele III°: durch die Skrotalhaut sichtbar (und tastbar)

Zu den klinischen Zeichen der funktionellen Relevanz einer Varikozele gehören neben dem verminderten Volumen auch eine herabgesetzte Konsistenz sowie die tief-intraskrotale horizontale Lage des betroffenen Hodens.

## ■ Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltraktes können über verschiedene Mechanismen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fertilität führen [33, 34]. Hierzu gehören direkte Effekte auf Spermatozoonfunktionen, eine Dysfunktion der akzessorischen Drüsen, Obstruktionen des Ductus epididymidis oder anderer Samenwegsabschnitte sowie die Schädigung der Hoden, vor allem der Spermatogenese. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden. Die akuten Krankheitsbilder kommen allerdings in der Fertilitätssprechstunde praktisch nicht vor. Mit einer Prävalenz von ca. 8–15 % werden Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes zu den häufigsten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen gerechnet; die Erfassung wird jedoch durch eine hohe Rate subklinischer bzw. primär chronischer asymptomatischer Verläufe erschwert. Angesichts fehlender klinischer Symptome stützt sich die Diagnostik neben der Beurteilung der Spermaqualität vor allem auf den Nachweis von Erregern, erhöhte Leukozytenzahlen und/oder Entzündungsmediatoren in Ejakulat, Prostatasekret und Urinproben [4, 33]. In der Praxis ist eine kompartimentspezifische Differenzialdiagnostik sehr schwierig, positive Befunde werden zumeist als „Samenwegsinfektion“ zusammengefasst („male accessory gland infection“ [MAGI]). Über erregurbedingte Prozesse hinaus sind auch postinfektiöse oder nicht erregurbedingte Entzündungsreaktionen zu beachten.

Insbesondere infolge einer (chronischen) Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis oder Orchitis muss mit einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese und damit einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität gerechnet werden. Gerade für die genannten Entitäten stehen allerdings bisher keine spezifischen Marker für eine nichtinvasive Diagnostik zur Verfügung. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen lassen sich nur durch eine Hodenbiopsie sicher diagnostizieren und bleiben dementsprechend als Ursache oder Ko-Faktoren von Fertilitätsstörungen häufig unerkannt [35].

## ■ Immunologische Infertilität

Zu den immunpathologischen Prozessen im männlichen Genitaltrakt gehört die Bildung von Autoantikörpern gegen Spermatozoen, zumeist nach operativen Eingriffen wie Vasektomie und mikrochirurgischer Reanastomosierung oder anderen Traumata; eine Assoziation mit Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird dagegen kontrovers diskutiert [36]. Fertilitätsstörungen aufgrund funktionell relevanter Spermatozoon-Antikörper (nach WHO bei > 50 % Spermien mit membrangebundenen IgG-/IgA-Antikörpern) werden von

den meisten Autoren als „immunologische Infertilität“ zusammengefasst; die Prävalenz beträgt 3–10 %. In der Ejakulatdiagnostik finden sich Agglutinationen sowie eine Beeinträchtigung der Spermatozoenmotilität und -funktion einschließlich der Zervixmukuspenetration.

### ■ Verschlüsse der ableitenden Samenwege

Verschlüsse der ableitenden Samenwege können im Grenzbereich zwischen Hoden und Nebenhoden (Ductuli efferentes), in Nebenhoden, Samenleiter oder Ductus ejaculatorii lokalisiert und entweder kongenital oder erworben (iatrogen-postoperativ, postentzündlich) sein.

### Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens

Eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) findet sich bei 1–2 % aller infertilen Männer [11]. Sie ist häufig mit einer Bläschendrüsagenesie assoziiert und kann Teilmanifestation der zystischen Fibrose sein. Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch Mutationen im Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator (CFTR-) Gen verursacht ist. Patienten mit dem Vollbild einer zystischen Fibrose weisen in > 95 % der Fälle ebenfalls eine Infertilität bedingt durch eine CBAVD auf. Molekulargenetisch lassen sich in 85 % der Fälle mit CBAVD Mutationen des CFTR-Gens nachweisen.

Klinisch weisen die Patienten eine obstruktive Azoospermie mit intakter Spermatogenese auf; bei der testikulären Spermienextraktion (TESE) werden in der Regel ausreichend viele Spermien für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gefunden [20, 37]. Patienten mit einer CBAVD zeigen bei normalem endokrinologischem Status charakteristische Merkmale einer obstruktiven Azoospermie bei der Ejakulatuntersuchung mit erniedrigtem pH-Wert, vermindertem Ejakulatvolumen (< 1,5 ml) sowie geringen bis nicht nachweisbaren Spiegeln für die biochemischen Marker des Nebenhodens ( $\alpha$ -Glukosidase) und der Bläschendrüs (Fruktose) [38].

Diese Befunde begründen die nachfolgende genetische Diagnostik, die bei CBAVD-Patienten in > 70 % der Fälle 2 mutierte CFTR-Allele und in ca. 10 % der Fälle ein mutiertes Allel ergibt. Die häufigsten Mutationen bei CBAVD sind F508del, das 5T-Allel und R117H. Bei ca. 20 % der Patienten mit CBAVD ohne CFTR-Genmutationen bestehen Fehlbildungen der Nieren.

Die Heterozygotenfrequenz für Mutationen im CFTR-Gen in der deutschen Allgemeinbevölkerung beträgt 4–5 %. Insofern sollte vor einer TESE/ICSI im Rahmen einer genetischen Beratung eine molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens auch bei der Partnerin von Männern mit CBAVD durchgeführt werden.

### ■ Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch anatomische Fehlbildungen im Bereich des männlichen Genitales und funktionell durch Beeinträchtigungen von Erektion oder Orgasmus und Erektion verursacht werden [9].

Anatomische Ursachen für eine gestörte Samendeposition sind:

- Hypospadie (Mündung der Harnröhre an der Unterseite des Penis, zumeist glandulär, aber auch penil, skrotal, perineal)
- Epispadie (Mündung der Harnröhre auf dem Dorsum penis, in der Regel mit einer Penisdeformation verbunden, oft Teil ausgedehnter genitaler Fehlbildungen)
- Phimose
- Penisdeviationen (angeboren oder erworben)

Samentransportstörungen umfassen die bereits erwähnten Ursachen für eine obstruktive Azoospermie, aber auch zentrale Verschlüsse wie Zysten im Bereich des Utriculus seminalis oder Störungen von Emission oder Ejakulation.

- Emissionsstörung: Ausbleiben des Spermientransports aus dem Nebenhoden zusammen mit den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen in die hintere Harnröhre.
- Retrograde Ejakulation: Reflux des Ejakulats in die Blase bei inkomplettem Verschluss des Blasenhalss (kongenital, nach lokalen oder retroperitonealen Operationen, Medikamente, z. B. Psychopharmaka).
- Ejaculatio praecox: Vorzeitiger Orgasmus mit damit zu früh einsetzender Ejakulation, z. T. vor der Immissio penis.

### ■ Lebensführung und männliche Fertilität

#### Übergewicht

Übergewicht hat in den vergangenen Jahren zunehmende Beachtung als möglicher Einflussfaktor auf die männliche Fertilität gefunden [39]. Definitionsgemäß wird zwischen Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> oder oberhalb der 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile), Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder oberhalb der 97. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) und extremer Adipositas (BMI oberhalb der 99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) unterschieden.

Im Rahmen der Mikrozensus-Befragung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2009 fand sich Übergewicht in ca. 51 % der Stichprobe. Männer sind dabei häufiger von Übergewicht betroffen als Frauen [40].

Obwohl in den vergangenen Jahren mehrere Studien zum Zusammenhang zwischen BMI und Spermaqualität des Mannes erschienen sind, kann ein direkter Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Fertilität als noch nicht gesichert gelten. Das hat mehrere Gründe:

- Der Nachweis von reduzierter Spermaqualität bei Übergewicht könnte darauf zurückzuführen sein, dass Männer mit Übergewicht gleichzeitig andere Risikofaktoren aufweisen, die möglicherweise Einfluss nehmen auf die Ejakulatqualität (kardiovaskuläre Erkrankungen, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus, Stressfaktoren, Fehlernährung).
- Die Studien fokussieren auf die Spermaqualität. Entscheidend wären aber Daten zu den Schwangerschaftsraten bei den entsprechenden Partnerinnen.
- Es fehlen Studien, die zeigen, dass eine Gewichtsabnahme von Männern auch zu einer Verbesserung der vorher reduzierten Spermaqualität führt.

Dennoch haben aktuelle Studien demonstriert, dass die Spermien übergewichtiger Männer Funktionsstörungen wie eine erhöhte DNA-Fragmentierung aufweisen [41] oder ein erhöhter BMI mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für verminderte Spermienkonzentration oder Fehlen von Spermien im Ejakulat assoziiert ist [42].

## Medikamente

Pharmaka können Störungen der Erektionsfähigkeit und Ejakulation bewirken; es müssen aber auch direkte Einflüsse auf die Spermatogenese, Nebenhodenfunktionen, die Spermatozoen selbst und die endokrinen Regulationsmechanismen berücksichtigt werden [43]. Medikamente mit Blockade des autonomen Nervensystems oder  $\alpha$ -adrenerger Rezeptoren können zu Ejakulationsstörungen führen (trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, Guanethidin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Reserpin, Thiazide). Daneben treten Erektionsstörungen auch bei vielen psychotrop wirksamen Medikamenten (Chlorpromazin, Chlorprothixen, Haloperidol, Perphenazin, Thioridazin, Trifluorpromazin) und Benzodiazepinen (Alprazolam, Chlordiazepoxid, Lorazepam) auf. Tranquilizer und Antidepressiva verursachen neben Ejakulations- ebenfalls Erektionsstörungen. Neben den oben genannten Tranquilizern, Antidepressiva und Antihypertensiva müssen auch Kardiaka (z. B. Digitalispräparate), Diuretika (z. B. Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Spironolacton), Lipidsenker (z. B. Clofibrinsäure),  $H_2$ -Blocker (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Migränemittel (z. B. Dihydroergotamin), Antiphlogistika (z. B. Indometacin), Abmagerungsmittel (z. B. Fenfluramin), Opiate, Glukokortikoide, Östrogene und Gestagene berücksichtigt werden.

Die am besten untersuchten Substanzen mit direkter gonadotoxischer Wirkung sind sicherlich Zytostatika. Ihre reproduktionstoxikologische Potenz ist auf eine direkte Hemmung des Keimepithels und Störungen der hormonellen Regelkreise zurückzuführen.

Weitere, direkt die Spermatogenese hemmende Medikamente können Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiemetika (Metoclopramid) und Antiepileptika (Diphenylhydantoin) sowie bestimmte Antibiotika (Nitrofurantoin, Gentamycin, Cotrimoxazol) in hoher Dosierung sein. Auch für Salazosulfapyridin sind negative Effekte auf die Spermatogenese beschrieben worden, die wahrscheinlich durch den Metaboliten Sulfapyridin hervorgerufen werden.

Natürlich können Hormone wie Östrogene, Gestagene oder Androgene, aber auch Glukokortikoide in höherer Dosierung durch negative Feedback-Mechanismen die Ausschüttung von Gonadotropinen und damit die Spermatogenese hemmen. Häufiger sind arzneimittelbedingte Störungen der männlichen Fertilität durch antiandrogene (Spironolacton, Cimetidin, Flutamid) oder östrogenartige (Digitalis) Wirkungen, sowie durch Substanzen, die die Androgensynthese beeinflussen (Aminoglutethimid, Etomidat, Ketokonazol).

In einigen Kasuistiken wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Finasterid bei androgenetischer Alopezie und reduzierter Spermaqualität postuliert.

## Genussgifte

Eine Assoziation zwischen reduzierter Spermaqualität und Nikotinkonsum ist bereits in Metaanalysen bestätigt worden [44]. Hierbei sind nicht nur Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien beeinträchtigt, sondern auch Spermienfunktionen und deren DNA-Integrität. Eine Störung der Implantation von Embryonen allein durch das väterliche Zigarettenrauchen wird sowohl unter IVF- als auch nach ICSI-Bedingungen beobachtet. Die in Embryonen rauchender Paare ebenso wie in Spermien nachweisbaren DNA-Addukte reaktiver Benzo(a)pyren-Metabolite sind vor allem paternalen Herkunft. Werden solche DNA-Läsionen nicht repariert, können sie zu einer gesteigerten Abortrate führen. Darüber hinaus wurde auch über ein geringeres Geburtsgewicht sowie eine erhöhte Rate maligner Erkrankungen im Kindesalter bei Nachkommen rauchender Väter berichtet. Im Hinblick auf die Fertilität männlicher Nachkommen wurde der negative Einfluss der vorgeburtlichen Schadstoffbelastungen durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft herausgestellt. Ein Konsum von > 10 Zigaretten pro Tag war mit einer signifikant niedrigeren Spermienkonzentration und höheren Serum-FSH-Spiegeln der Söhne im Vergleich zu Nachkommen nichtrauchender Frauen assoziiert.

Mäßiger Alkoholgenuss hat keinen schädlichen Einfluss auf die männliche Fertilität, während exzessives Trinken zu ausgeprägten testikulären und endokrinologischen Schäden führen kann [44]. Alkohol übt einen direkt toxischen Effekt auf den Hoden aus. Die ernsthafteste Konsequenz eines ausgeprägten Alkoholkonsums stellt die alkoholinduzierte Orchipathie mit Desintegration des Keimepithels und Übergang in ein Sertoli-cell-only-Syndrom dar. Alkoholiker mit Leberzirrhose können eine gestörte testikuläre Funktion mit Hodenatrophie und sexueller Impotenz aufgrund von Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und aufgrund von Vitamin- und Spurenelementmangel entwickeln. Schwerer Alkoholgenuss kann über eine Erniedrigung des Testosteronspiegels zu einer Reduktion von Spermienzahl und Ejakulatvolumen führen. Chronischer Alkoholismus kann die Zeitspanne bis zum Eintreten einer Schwangerschaft signifikant verlängern.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass vermehrtes Trinken des Mannes zu erhöhten Abortraten und zu einer verminderten Lebendgeburtrate bei IVF- und GIFT-Behandlungen führen kann. Die Dosis und Zeitdauer des Alkoholkonsums, die zu irreversiblen Hodenschäden führt, ist nicht bekannt. Die offensichtlich heterogenen Effekte des Alkohols auf die Spermaqualität können u. a. auf genetisch determinierte individuelle Dispositionsunterschiede im Hinblick auf entgiftende Enzymsysteme zurückgeführt werden.

## Umweltfaktoren

Zu den Noxen, die eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität verursachen können, zählen neben Pharmaka und Genussgiften Umweltchemikalien und Berufsstoffe sowie physikalische Faktoren (Tab. 3). Zu den als gesichert geltenden Noxen gehören ionisierende Strahlung und Hitze, Schwermetallverbindungen, Pestizide sowie bestimmte organische Lösungsmittel. Zahlreiche weitere Substanzen stehen zumindest im Verdacht, ein reproduktionstoxisches Potenzial zu entfalten.

**Tabelle 3:** Exogene Noxen für die männliche Fertilität [9].

**Genussgifte**

- Alkohol
- Tabak
- Rauschgifte

**Pharmaka**

- Zytostatika
- Steroidhormone (anabol-androgene Steroide!)
- Glukokortikoide
- Imidazol
- Antikonvulsiva
- Antibiotika
- Antihypertensiva
- Diuretika
- und andere

**Berufsstoffe, Umweltchemikalien\***

- Pestizide, Herbizide (z. B. Dibromchlorpropan, Ethylendibromid)
- Schwermetalle (Pb-, Hg-Verbindungen)
- Lösungsmittel (z. B. Glykolether, Kohlenstoffdisulfid)
- Weichmacher (Phthalate)
- Nichtionische Tenside (z. B. Alkylphenole)
- Chlororganika (z. B. DDT, Dioxine, polychlorierte Biphenyle)

**Physikalische Faktoren**

- Hitze
- Ionisierende Strahlung
- (Elektromagnetische Felder?)

\*Zahlreiche Umweltchemikalien gehören zu den „endokrinen Disruptoren“, d. h. entfalten östrogene, antiöstrogene oder antiandrogene Wirkungen.

Obwohl somit bei einer Vielzahl von umwelt- und arbeitsplatzrelevanten Substanzen negative Effekte auf die männliche Fertilität vermutet werden, liegen wirklich gesicherte Erkenntnisse nur bei wenigen Stoffen vor (z. B. bei dem Nematizid 1,2-Dibrom-3-Chlorpropan [DBCP], Pestiziden oder deren Bestandteilen wie z. B. Kepon, Ethylendibromid, DDT und seinen Metaboliten oder 2,3,7,8-Tetrachloridbenzo-p-Dioxin- (TCDD-) haltigen Mitteln, Glykolether [z. B. 2-Ethoxyethanol] und Kohlenstoffdisulfid aus der Gruppe der organischen Lösungsmittel, Blei und Quecksilber mit ihren Verbindungen) [45]. Ein schädigender Einfluss von Cadmium, Mangan, Quecksilber oder Bor auf die Spermatogenese bei Exposition von Männern gegenüber diesen Schwermetallen gilt hingegen als nicht gesichert [44]. Ein anderes Metall, das negative Effekte auf die Spermaqualität zu haben scheint, ist Aluminium [45].

Eine weitere Stoffgruppe, deren reproduktionstoxikologische Bewertung beim Menschen noch nicht abschließend möglich ist, umfasst die aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol, Toluol oder Styrol.

Große Beachtung haben in den vergangenen Jahren Fremdstoffe mit hormonähnlicher Wirkung gefunden. Sowohl der fragliche allgemeine Abwärtstrend in der Spermienproduktion als auch Hinweise auf eine Zunahme von Hodentumoren werden mit einer vermehrten Exposition gegenüber solchen Substanzen in Zusammenhang gebracht [45]. Neben Phyto- und Mykoöstrogenen können verschiedene Chemikalien aus Industrie und Umwelt, wie die bereits genannten Pestizide, polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxine, Bisphenol A, Alkylphenole oder Phthalate, östrogenähnliche, antiöstrogene oder

antiandrogene Eigenschaften aufweisen; sie werden auch als „endocrine disruptors“ bezeichnet. Die Datenbasis für eine fundierte reproduktionstoxikologische Risikoabschätzung beim Menschen ist jedoch noch unzureichend [45].

## ■ Vaterschaft bei älteren Männern

In den vergangenen Jahren hat sich die Realisierung eines Kinderwunsches in spätere Lebensphasen verlagert. Neben vielen anderen Faktoren ist die demographische Entwicklung unserer Bevölkerung hierfür ursächlich. Gemäß den Zahlen des Statistischen Bundesamtes [46] hat ein Mann mit 65 Jahren derzeit eine weitere Lebenserwartung von > 17 Jahren; im Jahre 2060 wird sie sogar > 23 Jahre betragen. Damit ändern sich auch Lebensperspektiven.

Die Frage nach etwaigen Risiken für den Schwangerschaftsverlauf oder die Nachkommen durch die gleichzeitig immer älteren Väter wurde erst relativ spät ernsthaft gestellt und wissenschaftlich bearbeitet. Ein wesentliches Hindernis bei Erhebungen zum Alter der Väter ist, dass diese Daten nur selten erhoben werden.

Entsprechende Angaben finden sich zum Beispiel im Statistischen Jahrbuch 2011 des Statistischen Bundesamtes nicht. Als indirekter Hinweis für älter werdende Väter kann nur das Durchschnittsalter lediger Männer zum Zeitpunkt der Hochzeit gelten, das 1985 bei 26,6 Jahren und 2009 bei 33,1 Jahren lag [47].

Auch im Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers sind die Informationen zum Lebensalter der Männer spärlich; der Auswertung ist nur zu entnehmen, dass das mittlere Lebensalter der Männer bei IVF/ICSI ihrer Frauen zwischen 1997 und 2010 von ca. 35 auf 38 Jahre gestiegen ist. Korrelationen zwischen dem Lebensalter der Männer und relevanten Faktoren, wie Befruchtungsraten der Eizellen oder Schwangerschaftsverlauf, fehlen aber [8].

Hinzu kommen methodische Probleme bei Studien, die sich mit Risiken für den Nachwuchs älterer Männer beschäftigen. Trotz dieser Einschränkungen erlauben die bisherigen Studien aber den Rückschluss, dass ein höheres Alter bei Männern mit Einschränkungen ihrer Fertilität verbunden sein kann. Im Falle der Vaterschaft kommt es zu einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei deren Partnerinnen, wie Früh- oder Fehlgeburten. Außerdem haben Kinder älterer Väter eine höhere Wahrscheinlichkeit für bestimmte Erkrankungen. Hierzu zählen autosomal-dominant vererbte Erkrankungen. Zudem wird die Zunahme einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen oder Störungen diskutiert, wie Karzinome in der Kindheit, Prostatakarzinom, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Zerebralparese, Schizophrenie, bipolare Störungen, Autismus, Epilepsie, Alzheimer-Erkrankung, niedrigerer IQ oder Brustkrebs [48].

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## Relevanz für die Praxis

Die Ursachen für Fertilitätsstörungen des Mannes können vielfältig sein und bedürfen einer interdisziplinären Abklärung. Ziel muss nach Möglichkeit die kausale Behandlung sein, bevor Methoden der assistierten Reproduktion eingesetzt werden.

Durch Berücksichtigung humangenetischer Befunde und eine detaillierte Spermienfunktionsdiagnostik lässt sich der Anteil so genannter idiopathischer Fertilitätsstörungen des Mannes reduzieren.

Veränderungen der Bevölkerungsstruktur werden dazu führen, dass sich Andrologen zunehmend mit Fragestellungen der Vaterschaft im höheren Alter und dessen Risiken beschäftigen müssen.

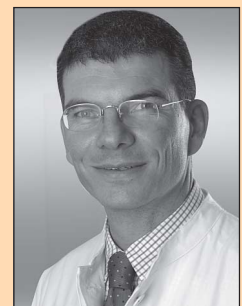
Bei jüngeren Patienten nimmt die Beratung im Sinne der Prävention von Fertilitätsstörungen (z. B. bei Übergewicht, Nikotinkonsum) einen zunehmenden Stellenwert ein.

## Literatur:

- Nieschlag E. Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 4–12.
- Köhn FM, Schuppe HC, Haidl G. Andrologie. Hautarzt 2010; 61: 787–95.
- Sütterlin S, Hoßmann I. Ungewollt kinderlos. 1. Aufl. Institut für Bevölkerung und Entwicklung, Berlin, 2007.
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. Fertil Steril 2006; 85: 871–5.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007; 22: 1506–12.
- Bruckert E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? Andrologia 1991; 23: 245–50.
- Deutsches IVF-Register. 15. Jahrbuch. J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8: 5–38.
- Schuppe HC, Köhn FM. Andrologie. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, et al. (Hrsg). Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2012; 1422–47.
- Tüttelmann F, Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 90–6.
- Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S. Genetik der männlichen Infertilität. Urologe 2008; 47: 1561–7.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004; 364: 273–83.
- Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Klinefelter syndrome – a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 20–30.
- Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2263–70.
- Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY). Urologe 2011; 50: 26–32.
- Noordam MJ, Repping S. The human Y chromosome: A masculine chromosome. Curr Opin Genet Dev 2006; 16: 225–32.
- Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, et al. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: The extended Münster experience. Reprod Biomed Online 2008; 16: 289–303.
- Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl 2008; 31: 1–11.
- Rørth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. Scand J Urol Nephrol 2000; 205 (Suppl): 166–86.
- Köhn FM, Schuppe HC, Jung A, et al. Bedeutung der Hodenbiopsie in der Andrologie. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3: 532–57.
- Bergmann M. Evaluation of testicular biopsy samples from the clinical perspective. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds). Andrology for the Clinician. 1st ed. Springer, Heidelberg, 2006; 454–61.
- Haidl G, Schuppe HC. Cytomorphological semen analysis. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds). Andrology for the Clinician. 1st ed. Springer, Heidelberg, 2006; 555–60.
- World Health Organization. WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates. 5. Aufl. Springer, Heidelberg, 2012.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010; 16: 231–45.
- Steger K, Cavalcanti MC, Schuppe HC. Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo. Int J Androl 2011; 34: 513–27.
- Hammadeh ME, Stieber M, Haidl G, et al. Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. Andrologia 1998; 30: 29–35.
- Manochantr S, Chiamchanya C, Sobhon P. Relationship between chromatin condensation, DNA integrity and quality of ejaculated spermatozoa from infertile men. Andrologia 2012; 44: 187–99.
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. Effects of varicocele on sperm DNA fragmentation, mitochondrial function, chromatin condensation, and apoptosis. J Androl 2012; 33: 389–96.
- Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? J Androl 2009; 30: 219–29.
- Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications – a position report. Hum Reprod 2010; 25: 824–38.
- Aitken RJ, De Iuliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. Mol Hum Reprod 2010; 16: 3–13.
- Weidner W, Pilatz A, Rusz A, et al. Neues in der Varikozelen-Therapie bei männlicher Infertilität: Eine Momentaufnahme. Aktuelle Urol 2011; 42: 303–5.
- Haidl G, Schuppe HC. Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltrakts. In: Krause W, Weidner W, Diemer T, et al. (Hrsg). Andrologie – Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2011; 347–53.
- Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol 2012; 30: 23–30.
- Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al. Chronic orchitis – a neglected cause of male infertility? Andrologia 2008; 40: 84–91.
- Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner FM, et al. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? Eur Urol 2009; 56: 708–15.
- Diemer T, Hauptmann A, Weidner W. Therapie der Azoospermie: Operative Spermengewinnung (MESA, TESE, Mikro-TESE). Urologe A 2011; 50: 38–46.
- Tüttelmann F, Werny F, Cooper TG, et al. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. Int J Androl 2011; 34: 291–8.
- Köhn FM, Pflieger-Bruss S, Schuppe HC. Drückt das Körpergewicht bei Männern auf die Fertilität? MMW Fortschr Med 2011; 153: 37–8.
- Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011.
- Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, et al. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. BJU Int 2012; 110: 863–7.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al.; Obesity-Fertility Collaborative Group. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. Arch Intern Med 2012; 172: 440–2.
- Krause WKH. Drugs compromising male sexual health. 1st ed. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 2008.
- Schuppe HC, Jung A, Köhn FM, et al. Wie Genußgifte die Fertilität beeinflussen können. MMW Fortschr Med 2011; 153: 33–6.
- Köhn FM, Schuppe HC, Schill WB. Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren auf die Ejakulatqualität? J Fertil Reprod 2000; 4: 14–21.
- Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2009.
- Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2011. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011.
- Nieschlag E. Greise Väter – kranke Kinder? MMW Fortschr Med 2012; 13: 43–6.

## Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn

Geboren 1961. Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Allergologie, Umweltmedizin, Andrologie. 1980–1986 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg und der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1986 Promotion. 1988 Beginn der dermatologischen Facharztausbildung. 1989–1999 Assistent und dann Leitender Oberarzt am Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Gießen mit einjähriger Unterbrechung durch ein DFG-Ausbildungsstipendium in Chicago. 1998 Habilitation („Untersuchungen zu Nachweismethoden, Induktion und Einflussfaktoren der akrosomalen Reaktion menschlicher Spermatozoen“) und Ernennung zum Privatdozenten. 1999–2005 Leitender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, TU München (seit 2004 apl. Prof.) bis zur Selbstständigkeit in eigener Praxis und Gründung des Andrologicums München (zertifiziert durch TÜV Medical Services Süd). Volle Weiterbildungsmächtigung für Andrologie.



**Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –  
gratis und unverbindlich!**

# Aktuelle Bilder: Rezidiv eines Morbus Crohn

W. Schima

Ein 40-jähriger Patient mit bekanntem M. Crohn wurde mit ...  
heftigen krampfartigen Schmerzen unter dem Verdacht  
Rezidivs zum CT-Enteroklysma zugewiesen. Das CT-  
Klysma zeigte eine erweiterte Ileozökalresektion im Si-  
Hemikolektomie mit einer Anastomose im Colon tran-  
Es fand sich eine deutliche entzündliche Verdickung  
des Ileums (Abb. 1) mit ausgeprägter präster-  
minale, mesenteriale, vorgeschaltete Dünndarms auf ca. 6 cm  
bzw. Mesenterium (Abb. 1). An der distalen Ileal-  
anastomose des neoterminalen Ileums fand sich eine  
von einem konservativen Therapieversuch und das entzündliche St-  
werden nach Legen einer nas-  
ml Methylzellulose-Lösung  
um eine optimale Distension zu erz-  
stärkte MDCT zeigt dann mit hohe

Die kontrast-

**Abbildung 1: (a)** Das CT-Enteroklysma zeigt eine längsverlaufende Entzündung des neoterminalen Ileums (Pfeil). **(b)** Es finden sich mehrere, reaktiv vergrößerte Lymphknoten (Pfeile). **(c)** Die MD-Rekonstruktion entlang des Ileums (koronal plane reconstruction) zeigt anschaulich die Länge des entzündlichen Segments (Pfeil) sowie die ausgeprägte prästenotische Dilatation (Pfeilspitzen).

Den entsprechenden Film finden Sie unter [www.kim.at/A10077](http://www.kim.at/A10077)

**PDFs mit eingebetteten Videosequenzen**

- Unsere e-Journals stehen als **PDF-Datei** (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen **e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPads** funktionsfähig.
- **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („**Double-Opt-In**“).
- Ihre **Daten** werden von uns vertraulich behandelt und **nicht an Dritte** weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewählten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

**[www.kup.at/gratis-abo](http://www.kup.at/gratis-abo)**

# Diffuser Haarausfall und klinische Endokrinologie: Neue Erkenntnisse

J. Liptak<sup>1,2</sup>, J. Ring<sup>1,2</sup>, W. Chen<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** Diffuser Haarausfall ist ein häufiges Krankheitsbild in der täglichen Praxis, dessen Diagnostik allerdings oft eine Herausforderung darstellt. In den vergangenen 10 Jahren wurden große Fortschritte in der Erforschung der Effekte diverser Hormone erzielt.

In murinen Haarfollikeln wird Corticotropin (Corticotropin-releasing Hormone [CRH]) mit einem Peak in der Anagenphase (Wachstumsphase) exprimiert. Ein stressinduziert erhöhter CRH-Spiegel kann durch Aktivierung von Mastzellen zu erhöhtem Haarverlust führen. Melatonin wird ebenfalls im Haarfollikel exprimiert und wirkt dort auf unterschiedliche Rezeptoren. Besonders der nukleäre Retinoic Acid Receptor (RAR-) Related Orphan-Receptor alpha (ROR $\alpha$ ) scheint regulatorisch auf haarzyklusabhängige Prozesse zu wirken und wird auch abhängig vom Haarzyklus exprimiert. Melatonin greift zudem in androgen- und östrogenvermittelte Signaltransduktionswege ein. Eine topische Anwendung von Melatonin kann zu einer Zunahme der Anagenhaare führen. Auch Leptin wird im Haarfollikel exprimiert und beeinflusst Haarwachstum und Hautregeneration durch Aktivierung von STAT3. Bei Mäusen konnte durch Leptin die Anagenphase induziert werden.

Über den Zusammenhang zwischen androgenetischer Alopecie und Metabolischem Syndrom wurden zahlreiche widersprüchliche Daten veröffentlicht. Zuletzt wies eine große koreanische Studie eine positive Assoziation der Krankheitsbilder bei Frauen nach, jedoch nicht bei Männern.

Prolaktin induziert den verfrühten Übergang zur Katagenphase, senkt die Proliferationsrate der Keratinozyten im Haarfollikel und steigert deren Apoptoserate. Eine zu Haarausfall führende Hyperprolaktinämie kann unter anderem durch diverse Medikamente, insbesondere typische und

atypische Neuroleptika, hervorgerufen werden.

Zahlreiche Studien an Mäusen konnten belegen, dass der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) eng mit dem Haarwachstum assoziiert ist. Dieser scheint den Haarzyklus unabhängig von seinen Liganden zu kontrollieren.

Auch zur Rolle des Eisenhaushaltes bzw. des Ferritinspiegels existieren widersprüchliche Daten. Ein Ferritinwert < 40  $\mu\text{g/l}$  könnte mit verstärktem Haarausfall assoziiert sein. Unklar bleibt, ob eine Eisensubstitution in diesen Fällen zum Nachwachsen der Haare führt.

Verschiedene Hormone können endokrin, autokrin oder parakrin vermittelt das Haarwachstum beeinflussen. Neue Studien können Aufschluss über das komplexe Zusammenspiel diverser Regelkreisläufe geben und mögliche zukünftige Therapiemöglichkeiten aufzeigen.

**Schlüsselwörter:** androgenetische Alopecie, Ferritin, Hyperprolaktinämie, Melatonin, Metabolisches Syndrom, Stresshormone, Vitamin D

**Abstract: Diffuse Hair Loss and Clinical Endocrinology: New Insights.** Diffuse hair loss is a common problem posing a diagnostic challenge in daily practice. Great progress has been made in the past 10 years in exploring the effects of various hormones.

In mouse models, a high expression of corticotropin releasing hormone (CRH) is found in the anagen hair follicles. Stress-induced elevations of CRH levels can activate mast cells to elicit degranulation leading to increased hair loss. Melatonin and melatonin receptors are also expressed in the hair follicles, where the nuclear RAR-related orphan receptor alpha (ROR $\alpha$ ) in particular can regulate hair growth via its hair cycle-dependent expression. Melatonin can in-

terfere with the action of androgen- and estrogen-mediated signal transduction. Topical application of melatonin has been demonstrated to increase the number of anagen hair. Leptin with its receptors is also expressed in the hair follicle and can act through activation of STAT3 pathway to induce an anagen phase in mouse hair follicles.

The data about a possible association between androgenetic alopecia and metabolic syndrome are controversial. A recent, large epidemiologic study from Korea demonstrated a positive association between them, but only in women and not in men.

Prolactin can precipitate early entry of hair follicles into the catagen phase, reduce the proliferation rate of follicular keratinocytes and enhance their apoptosis. Various medications, especially neuroleptics (typical or atypical), may cause hyperprolactinemia and consequent hair loss.

Many studies in mice have verified the regulatory role of Vitamin D receptor (VDR) in hair growth, which appears to be independent of its ligands.

The role of iron status, especially the ferritin level, in hair loss is still being debated. A reduction of ferritin below 40  $\mu\text{g/l}$  is supposed to cause increased hair loss in susceptible individuals. It is unclear, though, whether iron substitution leads to improvement of hair growth.

In conclusion, different hormones can interact via endocrine, autocrine, and paracrine pathways to influence hair growth. A better understanding of their mode of action will facilitate a clearer diagnosis and help develop novel treatment modalities. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 27–33.**

**Key words:** androgenetic alopecia, ferritin, hyperprolactinemia, melatonin, metabolic syndrome, vitamin D, stress hormones

## ■ Einleitung

Haarausfall ist ein häufiges Krankheitsbild in der täglichen Praxis des Dermatologen. Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie sind eine Herausforderung und erfordern viel Erfahrung des behandelnden Arztes. Dabei unterscheidet man diffusen Haarausfall, wie er im Rahmen einer androgenetischen Alopecie oder eines Telogeneffluviums auftreten kann, vom kreisrunden Haarausfall (Alopecia areata), welcher selten

ebenfalls diffus auftritt. Daneben gibt es noch vernarbende Alopecien, die durch ganz unterschiedliche Erkrankungen hervorgerufen werden können. Im Folgenden möchten wir uns auf den diffusen Haarausfall beschränken, welcher die überwiegende Mehrzahl der Fälle darstellt, und aktuelle Studien zu Einflussfaktoren aus endokrinologischer Sicht diskutieren.

## ■ Haarzyklus und diffuser Haarausfall

Der Mensch besitzt abhängig von der Haarfarbe und seiner Herkunft ca. 75.000–100.000 Kopfhare. Deren Haarfollikel unterlaufen dabei zyklisch unterschiedliche Wachstums- und Ruhephasen. Dies geschieht jeweils asynchron zu den Nachbarfollikeln. Klassischerweise wird der Haarzyklus in 3 Phasen unterteilt (Abb. 1):

- Anagen: In der Wachstumsphase wachsen die Haare durch Teilung der Haarmatrixzellen über etwa 3–6 Jahre täglich

Eingelangt am 5. Dezember 2012; angenommen am 25. Dezember 2012

Aus der <sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein und dem <sup>2</sup>Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK CARE), Technische Universität München, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. WenChieh Chen, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München, D-80802 München, Biedersteiner Straße 29; E-Mail: wenchieh.chen@lrz.tum.de

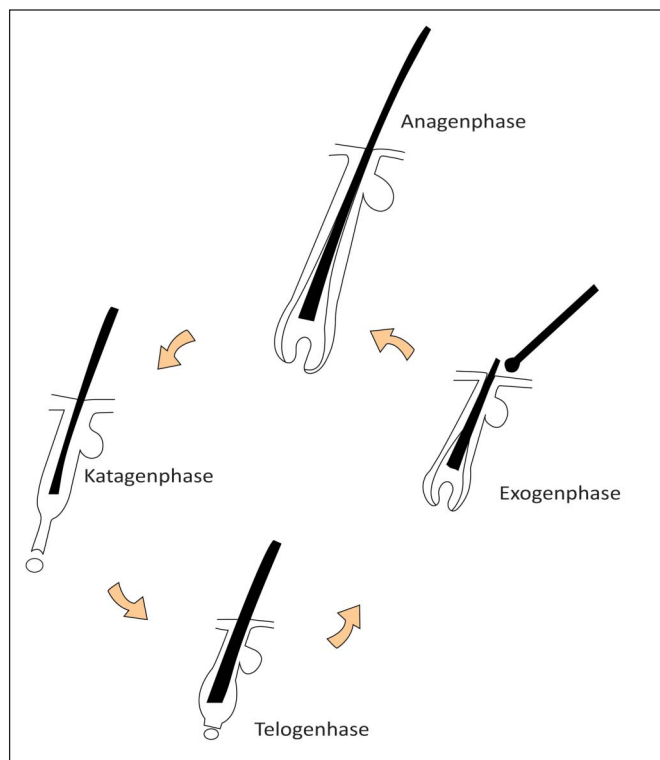


**Abbildung 1:** Haarzyklus mit Anagenphase (Wachstumsphase über etwa 3–6 Jahre), Katagenphase (Übergangsphase bis zu 3 Wochen), Telogenphase (Ruhephase über 3–4 Monate) und Exogenphase. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Chao-Chun Yang, dermatologische Abteilung der National Cheng Kung Universitätsklinik, Tainan, Taiwan).

um die 0,35 mm. Beim Gesunden befinden sich mindestens 80 % der Haare in diesem Stadium.

- **Katagen:** Die Übergangsphase dauert nur wenige Tage bis Wochen. Dabei kommt es zum Sistieren der Mitosen, zur Verhornung des Bulbus und Ablösung von der Papille. Zirka 1 % der Haare befinden sich in dieser Phase.
- **Telogen:** In der Ruhephase, die 3–4 Monate dauert, befinden sich maximal 20 % der Haare. Dabei kommt es zur Umwandlung der Haare zu Kolbenhaaren, die durch den Verlust der Wurzelscheide gekennzeichnet sind, sowie zur Regeneration des Follikels und Bildung eines neuen Haares.
- **Exogen:** Eine weitere aktive Phase des Haarzyklus, welche jüngst beschrieben wurde, tritt unabhängig von den 3 oben genannten auf, das Exogen [1]. Es ist charakterisiert durch den Verlust der Kolbenhaare sowie die vorhergehenden strukturellen Veränderungen und Signalwege, die dafür nötig sind. Die Phase endet mit dem Ausfallen der Kolbenhaare und tritt vor oder während des Übergangs von Telogen zu Anagen auf.

Physiologischerweise kommt es zu einem täglichen Haarverlust von maximal 150 Haaren. Diese Zahl kann durch zahlreiche endogene wie auch exogene Faktoren beeinflusst werden. Basierend auf der Charakterisierung der verlorenen Haare kann diffuser Haarausfall klinisch in Anagen- und Telogeneffluvium unterteilt werden.

Bekannte Auslöser für ein Anageneffluvium, welches gewöhnlich 2–4 Wochen nach Exposition auftritt, sind Chemotherapie, Alopecia areata diffusa und Intoxikationen (z. B. Schwermetalle, Arsen). Telogeneffluven können durch vor-

hergehende psychische und physische Stressoren (z. B. Fieber, Infektionen, Operationen, postpartal) sowie endokrinologische Störungen und Medikamente ausgelöst werden, gewöhnlich mit einer Latenz von 2–4 Monaten.

Das chronische Telogeneffluvium ist definiert als erhöhter Verlust von Telogenhaaren, der länger als 6 Monate anhält. Die primäre Form, bei der keine zugrunde liegenden Erkrankungen oder andere Auslöser identifiziert werden können, stellt eine große Herausforderung für Diagnostik und Therapie dar [2]. Die Prävalenz und Pathogenese bleiben unklar.

## ■ Neue Erkenntnisse zur endokrinologischen Kontrolle des Haarzyklus: Stresshormone, Schilddrüsenhormone, Melatonin und Leptin

Mittlerweile sind diverse Hormone bekannt, welche den Haarzyklus kontrollieren bzw. beeinflussen können. Dabei stellt der Haarfollikel nicht nur ein Zielorgan für zahlreiche Hormone dar, sondern auch eine wichtige Quelle.

### Corticoliberin

Corticoliberin (CRH) ist das Schlüsselhormon des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, zu dem es im Haarfollikel ein eigenes Äquivalent gibt, welches ein lokales Abwehrsystem auf Stressoren der Haut darstellt [3]. In murinen Haarfollikeln nachgewiesenes CRH zeigt haarzyklusabhängige Schwankungen in seiner Expression mit einem Peak in der Anagenphase [4]. Daneben konnten im murinen Haarfollikel auch Mastzellen nachgewiesen werden, deren Degranulation ebenfalls den Haarzyklus beeinflusst. So scheint eine Degranulation der Mastzellen in der späten Anagenphase den Übergang zur Katagenphase mit zu induzieren. CRH wiederum führt durch vermehrte Expression des Stammzellfaktors (SCF) sowohl zu einer steigenden Anzahl von Mastzellen im Haarfollikel als auch zu deren Reifung und Degranulation [5].

Somit können stressinduziert erhöht zirkulierende CRH-Spiegel durch Aktivierung von Mastzellen zu erhöhtem Haarverlust führen.

### Schilddrüsenhormone

In Haarfollikeln konnte die Expression von Thyreoliberin (TRH), TRH-Rezeptoren, Thyroidhormon-Rezeptoren, dem Transportprotein Transthyretin und seinem Rezeptor Megalin nachgewiesen werden [6, 7]. Sowohl Schilddrüsenhormone als auch TRH können direkt Funktionen des humanen Haarfollikels modifizieren. So bewirken sie unter anderem eine Verlängerung der Anagenphase und eine Stimulation der Keratinozytenproliferation in der Haarmatrix und der Haarpigmentierung [6, 8]. Topische Anwendung von Triiodthyronin konnte die epidermale Proliferation, eine Verdickung der Dermis und das Haarwachstum in Mäusen und Ratten anregen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Thyreomimetik 5, ein selektiver Subtyp des Thyroidhormon-Rezeptors B, in topischer Applikation das Haarwachstum sowohl bei Mäusen als auch bei *Macaca arctoides* (einem validierten Primatenmodell für androgenetische Alopezie) fördert [8].

## Melatonin

Melatonin ist ein Metabolit des Tryptophan-Stoffwechsels und wird neben der Zirbeldrüse auch in zahlreichen weiteren Geweben des Körpers synthetisiert. 2005 konnte gezeigt werden, dass Melatonin im Haarfollikel synthetisiert wird und gleichzeitig dort wirkt [9]. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Melatonin-Konzentration in den Follikeln von Mensch und Maus die Plasmaspiegel um ein Vielfaches überschreiten. Durch die Stimulation mit Noradrenalin können diese Werte wiederum um das 5-Fache angehoben werden [9]. Mehrere Melatonin-Rezeptoren (MT1, MT2, MT3, ROR $\alpha$ ) konnten in verschiedenen Hautzellen und Zellen des Haarfollikels von Mensch und Maus nachgewiesen werden. Besonders der nukleäre Rezeptor RAR-Related-Orphan-Receptor alpha (ROR $\alpha$ ) könnte dabei in verschiedenen Zellpopulationen regulatorisch auf haarzyklusabhängige Prozesse wirken, da seine Expressierung in Abhängigkeit des Haarzyklus erfolgt [9].

Zudem interagiert Melatonin nicht nur mit seinen eigenen Rezeptoren, sondern greift auch in androgen- und östrogenvermittelte Signaltransduktionswege ein.

So moduliert es möglicherweise die Apoptose der Keratinozyten während der Katagenphase und macht den Haarfollikel unsensibel gegenüber Östrogen, indem es die Expression des  $\alpha$ -Östrogenrezeptors in Abhängigkeit vom Haarzyklus reguliert [9].

In vitro wurde in humanen Haarfollikeln konzentrationsabhängig eine hemmende, fehlende oder stimulierende Wirkung von Melatonin auf das Haarwachstum nachgewiesen [9, 10]. Ein positiver Effekt von Melatonin auf das Haarwachstum in vivo bei Tieren ist bereits seit Längerem bekannt. Eine stimulierende Wirkung beim Menschen wurde 2004 erstmals in einer kontrollierten klinischen Studie beschrieben. Hier führte die topische Anwendung von Melatonin bei 40 Frauen mit androgenetischer und diffuser Alopezie zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg des Anteils der Anagenhaare [11]. Weitere Studien zur therapeutischen Wirkung von Melatonin bleiben nun abzuwarten.

## Leptin

Das Adipokin Leptin, welches hauptsächlich von Adipozyten im subkutanen und viszeralen Fettgewebe synthetisiert und abgegeben wird, spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Fett- und Energiestoffwechsels des Körpers [12]. Bei Adipösen findet man erhöhte Leptinspiegel, da die Leptinsekretion positiv mit dem Körpergewicht korreliert ist [12, 13]. Seine Wirkung als metabolisches Hormon auf den Hypothalamus vermittelt Leptin hauptsächlich durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT3. Dies führt zur Unterdrückung des Hungergefühls und Erhöhung des Energieumsatzes [14].

Auch Haarwachstum und Hautregeneration werden durch Leptin beeinflusst, da es die mitochondriale Aktivität und Biogenese durch STAT3 steigert [15, 16]. Leptin und dessen Rezeptor werden nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in menschlichen Haarfollikeln exprimiert [17]. In Studien an Mäusen konnte gezeigt werden, dass beide wahrscheinlich

bereits bei der Kontrolle der Morphogenese des Haarfollikels involviert sind [18, 19]. Auch bei der Regulierung des murinen Haarzyklus scheint das Hormon eine entscheidende Rolle zu spielen. So kann durch Leptin und seine biologisch aktiven Fragmente die Anagenphase induziert werden [16].

Dies dürfte auch im Hinblick auf Haut und Haare Anlass zu weiteren Studien geben, um den möglichen Benefit des Leptins als zukünftiges Therapeutikum bzw. Lifestyle-Medikament zu untersuchen.

## ■ Androgenetische Alopezie und Metabolisches Syndrom

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen androgenetischer Alopezie (AGA) und Metabolischem Syndrom sowie AGA und Insulinresistenz sind seit Jahren sehr kontroverse Daten veröffentlicht worden.

Zahlreiche Studien belegen eine positive Assoziation zwischen AGA und Symptomen eines Metabolischen Syndroms, wie arterielle Hypertonie [20–23], erhöhte Blutfette [21, 22, 24], Adipositas [22], Insulinresistenz [22, 25, 26] und kardiovaskuläre Erkrankungen [20, 27]. Daneben gibt es wiederum zahlreiche Studien, die diese Daten widerlegen [21, 28–32].

In einer kleinen Studie an 30 Männern, die an einer früh einsetzenden AGA (Beginn vor dem 30. Lebensjahr) leiden, konnte gezeigt werden, dass die 11 Männer, die ähnliche hormonelle Abweichungen zeigten wie Frauen mit einem PCOS, signifikant häufiger eine Insulinresistenz aufwiesen als die Vergleichsgruppe der 19 Patienten mit AGA ohne hormonelle Abweichungen [33].

Auch in den vergangenen 3 Jahren wurden widersprüchliche Daten publiziert: 2010 zeigte sich bei einer Untersuchung von 670 Männern > 40 Jahre eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen AGA und Metabolischem Syndrom (OR 1,67), sowie zwischen AGA und der Anzahl der vorhandenen Einzelsymptome eines Metabolischen Syndroms (OR 1,21). Unter diesen war HDL-Cholesterin am stärksten mit einer AGA assoziiert (OR 2,36). Darüber hinaus zeigte sich, dass Patienten mit einer schweren AGA ( $\geq$  Grad V) ein 2,6× höheres Risiko für das Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms hatten als Patienten mit einer moderaten AGA (Grad III und IV) [34].

Eine weitere, 2010 veröffentlichte spanische Fall-Kontroll-Studie konnte bei weitaus geringerer Fallzahl (77 Patienten mit AGA, davon 37 weiblich) ebenfalls eine Assoziation zwischen AGA und Metabolischem Syndrom bei Männern und Frauen zeigen [35].

Dahingegen zeigte sich 2012 in einer großen, koreanischen populationsbasierten Studie zwar eine Assoziation zwischen AGA und Metabolischem Syndrom bei Frauen, allerdings konnte keine statistisch signifikante Assoziation bei Männern nachgewiesen werden. Die hier gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede könnten auf unterschiedliche Mechanismen der männlichen und weiblichen AGA hindeuten

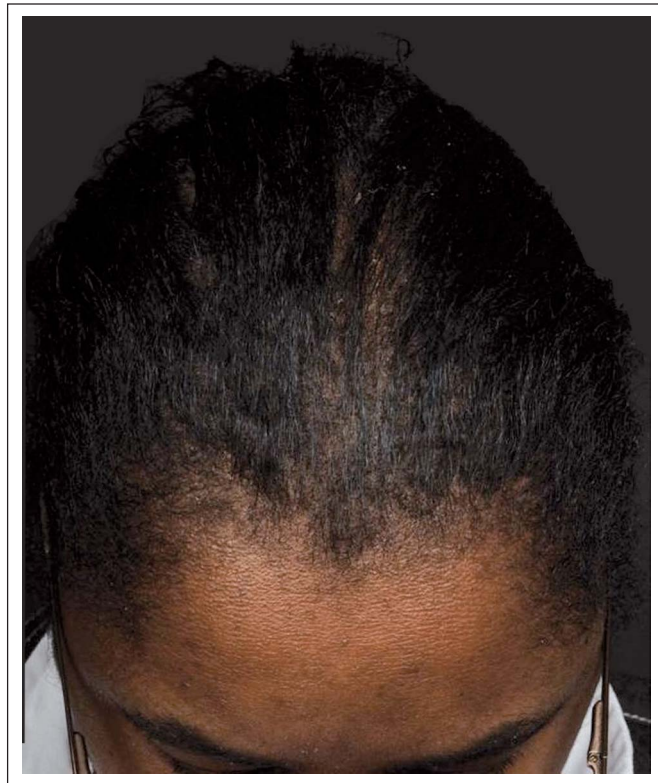


**Abbildung 2:** Bei der 26-jährigen Patientin afrikanischer Herkunft begann der Haarausfall 2007, insbesondere frontal. Eine Depression und eine paranoide Schizophrenie sind seit 2004 bekannt. Im Jahr 2007 nahm die Patientin Risperidon, Haloperidol und Clozapin ein. Aktuell wird eine Therapie mit Venlafaxin durchgeführt. Die Periode ist unregelmäßig. Der Prolaktinwert liegt bei 83 ng/ml. Wir diagnostizierten eine androgenetische Alopezie und ein Hyperprolaktinämie-assoziiertes Telogeneffluvium. Daneben besteht frisurbedingt durch ständigen Zug an den Haaren eine Traktionsalopezie.

[36]. Bezüglich der Assoziation der AGA und Insulinresistenz konnte 2011 in einer türkischen Studie an 50 Männern mit AGA ein Zusammenhang gezeigt werden, wenn auch nicht zwischen einer AGA und Metabolischem Syndrom [37]. Eine ägyptische Studie aus dem gleichen Jahr, welche auch Frauen mit einschloss (insgesamt 90 Patienten und 30 Kontrollen, darunter 60 Patienten mit AGA und 60 mit Metabolischem Syndrom), zeigte wiederum keine echte Assoziation zwischen AGA und Insulinresistenz [38].

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrinologische Störung der Frau [39]. Bekannt ist, dass die betroffenen Frauen klinisch häufig an einer AGA leiden [39, 40]. Aber auch Frauen, die sich in erster Linie mit einer AGA präsentieren, leiden überdurchschnittlich häufig an einem PCOS [41].

Begünstigend für den Haarverlust beim PCOS ist die bestehende Hyperandrogenämie. Diese kann wiederum mit dem bereits genannten Leptin, Ghrelin oder Adiponektin interagieren. So ist die Serumkonzentration von Leptin invers mit der Testosteronkonzentration korreliert, bedingt durch den hemmenden Effekt von Testosteron auf die Leptin-Produktion [42]. Auch die Adiponektin-Freisetzung aus den Adipozyten wird durch Testosteron gehemmt [43]. Erniedrigte Adiponektin-Konzentrationen sind mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie assoziiert [44]. Auch erniedrigte Ghrelin-Spiegel wurden in Zusammenhang mit Krankheitsbildern wie Insulinresistenz [45] und Adipositas [46] beschrieben.

Einige Studien beschrieben einen positiven Effekt von Metformin bei der Behandlung von Hirsutismus und Akne, die mit PCO assoziiert sind [47–49]. Noch ist unklar, ob Metformin oder ähnliche Medikamente auch erfolgreich bei mit PCOS assoziiertem Haarausfall eingesetzt werden könnten.

AGA, Hyperandrogenämie und Stoffwechselstörungen wie das Metabolische Syndrom und das PCOS sind also durch komplexe Regelkreisläufe eng miteinander verbunden. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen werden in Zukunft nötig sein, um die Zusammenhänge endgültig zu klären und mögliche Eingriffsmöglichkeiten aufzuzeigen.

## ■ Hyperprolaktinämie und Haarverlust

Eine Assoziation zwischen Haarverlust und Hyperprolaktinämie wird bereits lange diskutiert, obwohl nur wenige Studien zu diesem Thema veröffentlicht wurden [50–53].

Es konnte gezeigt werden, dass Prolaktin und dessen Rezeptor auch in humanen Haarfollikeln exprimiert werden [54]. Somit stellen Haarfollikel sowohl Quelle als auch Zielorgan für dieses Hormon dar. Prolaktin hemmt die Haarschaftelongation und induziert einen verfrühten Übergang zur Katagenphase. Daneben wird die Proliferationsrate der Keratinozyten im Haarfollikel gesenkt und deren Apoptoserate gesteigert [54]. Eine Hyperprolaktinämie kann somit direkt zu verstärktem Haarverlust führen. Andererseits geht eine Hyperprolaktinämie nicht selten mit einer Hypothyreose und einer Hyperandrogenämie einher, die ihrerseits ebenfalls zu verstärktem Haarverlust beitragen können (Abb. 2).

Eine Hyperprolaktinämie kann auch durch psychiatrische und neurologische Erkrankungen hervorgerufen werden. Das könnte bedeuten, dass diese Patienten bereits allein durch ihre Erkrankung besonders gefährdet sind, Haarausfall zu entwickeln.

Daneben kann eine Hyperprolaktinämie auch medikamenten-induziert sein. Im Bereich der Medikamente sind es vor allem die Neuroleptika, die durch die Blockade des Dopaminrezeptors die Inhibition des Prolaktins durch Dopamin hemmen [55]. Insbesondere sind hier die klassischen Neuroleptika zu nennen, wie Haloperidol, Chlorpromazin, Thioridazin oder Thiothixen. Aber auch atypische Neuroleptika wie Risperidon und Amisulprid können eine Hyperprolaktinämie bewirken [56]. Außerdem kommen Medikamente wie Antidepressiva, Antihypertensiva, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Antiemetika, Hormone (Östrogene und Antiandrogene) und einige weitere in Betracht [57, 58]. Neben der Inhibition des Dopamins führt vor allem die durch einige Medikamente verursachte Erhöhung von Serotonin zu steigenden Prolaktinspiegeln [58].

Antipsychotika können aber auch zusätzlich durch Induktion einer Hyperandrogenämie zu verstärktem Haarausfall führen, insbesondere bei einer vorbestehenden AGA. Sie können die Hormonausschüttung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse modulieren und damit den Metabolismus der Geschlechtshormone und ihrer Bindungsproteine beeinflussen [59]. In einer aktuellen chinesischen Studie an 102 Patientinnen mit Epilepsie konnte gezeigt werden, dass Valproinsäure nicht nur zu erhöhten Testosteronwerten und erhöhten

Werten für luteinisierendes Hormon (LH) führt, sondern auch zu einer erhöhten LH-FSH- (follikelstimulierendes Hormon-) Ratio und einem häufigeren Auftreten von PCOS [60].

In einer aktuellen Metaanalyse, die die Nebenwirkungen einer Lithiumtherapie untersucht, konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für Haarausfall nachgewiesen werden [61]. Da Lithium jedoch auch eine Hypothyreose induzieren kann, darf spekuliert werden, dass es sich im Falle von Haarverlust um eine sekundär hervorgerufene Wachstumsstörung der Haare handelt.

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2011 untersuchte die Nebenwirkungen einer Therapie mit Antipsychotika der 2. Generation bei Kindern und Jugendlichen. Hinsichtlich einer Hyperprolaktinämie zeigte sich Risperidon als besonders potenter Auslöser. Signifikante Erhöhungen des Prolaktinspiegels zeigten sich auch bei Olanzapin, für Quetiapin zeichnete sich kein Trend ab, bei Aripiprazol kam es sogar zu erniedrigten Werten [62].

## ■ Vitamin D und Haarwachstum

Eine Assoziation zwischen Vitamin D ( $1,25\text{-[OH]}_2\text{D}_3$ ) und Haarwachstum wurde erstmals 1978 bei der Beobachtung einer Alopecie bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ II (VDDR-II) vermutet [63]. Zahlreiche Studien an Mäusen konnten belegen, dass insbesondere der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) eng mit dem Haarwachstum und dem Alterungsprozess assoziiert ist. So zeigen VDR-Knockout-Mäuse einen ähnlichen Phänotyp wie Menschen mit VDDR-II. Die Mäuse werden mit Haaren geboren, diese fallen jedoch ab dem 3. Lebensmonat aus [64]. Es kommt zu weiteren Symptomen vorzeitiger Alterung, wie kürzerem Überleben, dickerer Haut und der Entstehung von vergrößerten Talgdrüsen und epidermalen Zysten. Daneben zeigten solche Mäuse eine signifikant geringere Expression von Genen, die mit dem Alterungsprozess assoziiert sind (NF- $\kappa$ B, Fgf-23, p53 und IGF1R). Der Phänotyp ähnelt Mäusen mit einer Hypervitaminose D [65]. Bemerkenswert ist, dass VDR-defiziente Mäuse und Menschen wie bereits erwähnt eine Alopecie entwickeln, es bei Vitamin-D-Mangel oder  $1\alpha$ -Hydroxylase-Defizienz und funktionsfähigem VDR allerdings zu keiner Alopecie kommt [66, 67]. Diese Beobachtungen zeigen, dass der Haarzyklus VDR-kontrolliert ist, dessen Funktion aber in diesem Fall nicht durch seine Liganden vermittelt wird.

Eine haarzyklusabhängige Expression des VDR in Zellen der dermalen Papille und Keratinozyten der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels konnte in vitro festgestellt werden. Dabei kommt es zu einer Zunahme des VDR in der späten Anagen- sowie der Katagenphase, was zu einer erniedrigten Proliferations- und einer erhöhten Differenzierungsrate der Keratinozyten führt [68].

## ■ Eisenmangel und Haarverlust: Die umstrittene Rolle des Ferritin-Spiegels

Auch über die Rolle des Eisenmangels bei verschiedenen Formen des Haarausfalls gibt es seit Jahren kontroverse Diskussi-

onen. In zahlreichen Studien konnten Belege für eine Assoziation zwischen Eisenmangel und Haarverlust gefunden werden. Bereits 1963 beschrieb Hard das Nachwachsen der Haare bei Frauen mit Eisenmangel nach oraler Substitutionstherapie [69]. Diverse, seither publizierte Studien, die zum Teil auch Männer mit einschlossen, suggerierten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Ferritin-Spiegels und diffuser Alopecie [70], Alopecia areata [71, 72] und androgenetischer Alopecie [72]. Zuletzt zeigte 2007 eine große französische Studie mit 5110 Frauen eine statistisch signifikante Assoziation zwischen massivem Haarverlust und Ferritinwerten  $< 40 \mu\text{g/l}$  bei prämenopausalen Frauen [73]. Ein nicht statistisch signifikanter Trend in diese Richtung zeigte sich auch für postmenopausale Frauen. Allerdings erfolgte die Einteilung der Frauen in die verschiedenen Gruppen bezüglich des Haarverlustes (nicht vorhanden, moderat, massiv) durch Selbsteinschätzung mittels Fragebogen.

Im Gegensatz dazu können weitere Untersuchungen diese Ergebnisse nicht bestätigen [74–76]. 2008 konnten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 52 Patienten und 63 Kontrollen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Eisenspiegeln, Ferritin-Spiegeln und totaler Eisenbindungskapazität festgestellt werden [77]. Eine andere Studie im gleichen Jahr untersuchte an 181 Frauen mit diffusem Telogeneffluvium, AGA („female pattern hair loss“) oder beidem den Zusammenhang zwischen Telogenraten (bestimmt mittels Trichogramm) und unterschiedlichen Ferritin-Spiegeln. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Telogenrate zwischen den beiden Gruppen mit Ferritin-Spiegeln zwischen 10 und  $30 \mu\text{g/l}$  sowie Ferritin-Spiegeln  $> 30 \mu\text{g/l}$  [78]. 2010 wurde eine Studie mit 381 Frauen mit AGA („female pattern hair loss“) oder chronischem Telogeneffluvium und 76 gesunden Kontrollen durchgeführt. Als Eisenmangel wurde ein Ferritin-Spiegel  $< 40 \mu\text{g/l}$  definiert. Dabei zeigte sich in keiner der Gruppen (AGA und CTE), weder prä- noch postmenopausal, ein signifikant häufigeres Auftreten eines Eisenmangels im Vergleich zu den Kontrollen [79].

## ■ Fazit und Relevanz für die Praxis

Diffuser Haarausfall, besonders bei Frauen und in Form eines Telogenefflavis, ist das am häufigsten beklagte Haarproblem in der täglichen Praxis. Der Haarzyklus sowie der Haarverlust können durch Wirkung und Interaktion verschiedener Hormone, wie Androgenen, Schilddrüsenhormonen, Prolaktin, Stresshormonen, Melatonin, Vitamin D und wahrscheinlich auch Adipokinen, beeinflusst werden.

Die veröffentlichten Daten zur Assoziation von Haarausfall und Metabolischem Syndrom sind bisher inkohärent. Unsere klinische Erfahrung deckt sich mit der aktuellen koreanischen Studie, die eine Assoziation von AGA und Metabolischem Syndrom bei Frauen, nicht aber bei Männern gezeigt hat.

Mit Antipsychotika assoziierte Hyperprolaktinämie wird oft übersehen und der Effekt auf den Haarverlust muss noch ermittelt werden.

Die Regulierung der VDR-Expression in Haarfollikeln könnte eine neue Interventionsmöglichkeit zur Kontrolle des Haarzyklus darstellen.

Auch um die umstrittene Relevanz des Eisenhaushaltes für den Haarverlust bzw. das Nachwachsen der Haare in Zukunft zu klären, werden weitere Studien notwendig sein. Interessant ist insbesondere die Frage, ob bei Patienten mit manifestem Haarverlust und Eisenmangelzuständen durch Eisensubstitution ein positiver Effekt auf das Nachwachsen der Haare zu erwarten ist.

Das PCOS könnte ein gutes Modell für weiterführende klinische Studien zum Thema Haarausfall darstellen. In Zukunft werden besser kontrollierte, prospektive klinische Studien mit einer ausreichenden Fallzahl und einer präzisen Methode zur Quantifizierung des Haarverlusts nötig sein, um die komplexen Interaktionen aufzuklären.

## Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

- Stenn K. Exogen is an active, separately controlled phase of the hair growth cycle. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 374–5.
- Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 899–906.
- Slominski A, Wortsman J, Luger T, et al. Corticotropin releasing hormone and pro-opiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 2000; 80: 979–1020.
- Roloff B, Fechner K, Slominski A, et al. Hair cycle-dependent expression of corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF receptors in murine skin. *FASEB J* 1998; 12: 287–97.
- Ito N, Sugawara K, Bodó E, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 995–1004.
- Gaspar E, Hardenbicker C, Bodó E, et al. Thyrotropin releasing hormone (TRH): a new player in human hair-growth control. *FASEB J* 2010; 24: 393–403.
- Adly MA. Analysis of the expression pattern of the carrier protein transthyretin and its receptor megalin in the human scalp skin and hair follicles: hair cycle-associated changes. *Histochem Cell Biol* 2010; 134: 591–602.
- Li JJ, Mitchell LH, Dow RL. Thyroid receptor agonists for the treatment of androgenetic alopecia. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 306–8.
- Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW, et al. A role of melanin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melanin and expresses functional melanin receptors. *FASEB J* 2005; 19: 1710–2.
- Fischer TW. Einfluss von Melatonin auf die Physiologie des Haars. *Hautarzt* 2009; 60: 962–72.
- Fischer TW, Burmeister G, Schmidt HW, et al. Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 341–5.
- Halaas J L, Gajiwala K S, Maffei, M et al. Weight-reducing effects of the plasma-protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–6.
- Björbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305–31.
- Bates S H, Stearns WH, Dundon TA, et al. STAT3 signalling is required for leptin regulation in energy balance but not reproduction. *Nature* 2003; 421: 856–9.
- Murad A, Nath AK, Cha ST, et al. Leptin is an autocrine D paracrine regulator of wound healing. *FASEB J* 2003; 17: 1895–7.
- Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, et al. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol* 2010; 19: 12–8.
- Iguchi M, Aiba S, Yoshimo Y, et al. Human follicular papilla cells carry out nonadipose tissue production of leptin. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1349–56.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad USA* 1997; 94: 11073–8.
- Chen SC, Cunningham JJ, Smeyne RJ. Expression of OB receptor splice variants during prenatal development of the mouse. *J Recept Signal Transduct Res* 2000; 20: 87–103.
- Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 147–51.
- Sasmaz S, Senol M, Ozcan A, et al. The risk of coronary heart disease in men with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 123–5.
- Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 2000; 356: 1165–6.
- Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, et al. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 220–2.
- Sadighha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 80–1.
- Gonzalez-Gonzalez JG, Mancillas-Adame LG, Fernandez-Reyes M, et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 494–9.
- Acibucu F, Kayatas M, Candan F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia. *Singapore Med J* 2010; 51: 931–6.
- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, et al. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; 34: 458–64.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 401–4.
- Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, et al. Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 676–83.
- Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstman BB, et al. Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 828–33.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Insulin gene polymorphism and premature male pattern baldness in the general population. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 659–62.
- Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, et al. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 673–7.
- Duskova M, Cermakova I, Hill M, et al. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res* 2004; 53: 287–94.
- Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. *Br J Dermatol* 2010; 163: 371–7.
- Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, et al. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 420–9.
- Yi SM, Son SW, Lee KG, et al. Gender-specific association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in a middle-aged Korean population. *Br J Dermatol* 2012; 167: 306–13.
- Mumcuoglu C, Ekmekci TR, Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 79–82.
- Abdel Fattah NS, Darwish YW. Androgenetic alopecia and insulin resistance: are they truly associated? *Int J Dermatol* 2011; 50: 417–22.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 459–70.
- Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenetic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 439–42.
- Xi H, Zhang L, Guo Z, et al. Serum leptin concentration and its effect on puberty in Naqu Tibetan adolescents. *J Physiol Anthropol* 2011; 30: 111–7.
- Xu A, Chan KW, Hoo RL, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 18073–80.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–5.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–13.
- Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–9.
- Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4116–23.
- Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 217–21.
- Costello M, Shrestha B, Eden J, et al. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005552.
- Orfanos CE, Hertel H. Haarwachstumsstörung bei Hyperprolaktinämie. *Z Hautkr* 1988; 63: 23–6.
- Schmidt JB, Schurz B, Huber J, et al. Hypothyreose und Hyperprolaktinämie als mögliche Ursache der androgenetischen Alopecie der Frau. *Z Hautkr* 1989; 64: 9–12.
- Schmidt JB. Hormonal basis of male and female androgenetic alopecia: clinical relevance. *Skin Pharmacol* 1994; 7: 61–6.
- Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hyperprolaktinämie und hypophysäre Hypothyreose als Kofaktoren bei Hirsutismus und androgenem Haarausfall der Frau. *Hautarzt* 1991; 42: 168–72.
- Foitzik K, Krause K, Conrad F, et al. Human scalp hair follicles are both a target and a source of prolactin, which serves as an autocrine and/or paracrine promoter of apoptosis-driven hair follicle regression. *Am J Pathol* 2006; 168: 748–56.
- Meltzer HY, Fang VS. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 279–86.
- Lee BH, Kang SG, Kim TW, et al. Hyperprolactinemia induced by low-dosage amisulpride in Korean psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 69–73.
- Petit A, Piednoir D, Germain ML, et al. Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database. *Therapie* 2003; 58: 159–63.
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 281–97.
- Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol* 2012; 26 (Suppl): 42–51.
- Zhou JQ, Zhou LM, Chen LJ, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with epilepsy: A study in 102 Chinese women. *Seizure* 2012; 21: 729–33.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721–8.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 144–58.

63. Brooks MH, Bell NH, Love L, et al. Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1978; 298: 996–9.

64. Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 11–6.

65. Keisala T, Minasyan A, Lou YR, et al. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 115: 91–7.

66. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.

67. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7498–503.

68. Reichrath J, Schilli M, Kerber A, et al. Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors during the murine hair cycle. *Br J Dermatol* 1994; 131: 477–82.

69. Hard S. Non-anemic iron deficiency as an etiologic factor in diffuse loss of hair of the scalp in women. *Acta Derm Venereol* 1963; 43: 562–9.

70. Rushton DH, Ramsay ID, James KC, et al. Biochemical and trichological characterization of diffuse alopecia in women. *Br J Dermatol* 1990; 123: 187–97.

71. White MI, Currie J, Williams MP. A study of the tissue iron status of patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1994; 130: 261–3.

72. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, et al. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 985–8.

73. Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, et al. Low iron stores: a risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 507–12.

74. Boffa MJ, Wood P, Griffiths CE. Iron status of patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995; 132: 662–4.

75. Aydingöz IE, Ferhanoglu B, Güney O. Does tissue iron status have a role in female alopecia? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1999; 13: 65–7.

76. Sinclair R. There is no clear association between low serum ferritin and chronic diffuse telogen hair loss. *Br J Dermatol* 2002; 147: 982–4.

77. Esfandiarpour I, Farajzadeh S, Abbaszadeh M. Evaluation of serum iron and ferritin levels in alopecia areata. *Dermatol Online J* 2008; 14: 21.

78. Bregy A, Trueb RM. No association between serum ferritin levels >10 micro g/l and hair loss activity in women. *Dermatology* 2008; 217: 1–6.

79. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB, et al. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 991–9.

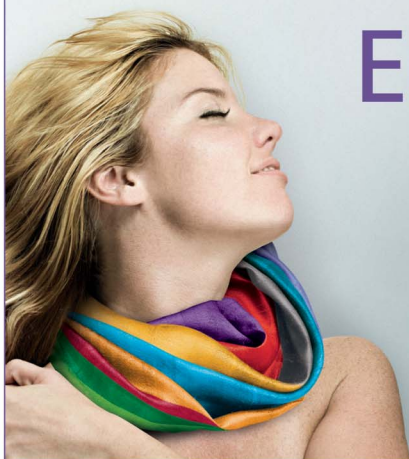
### Jarmila Liptak

2002–2008 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München. Seit 2009 Ausbildung zur Fachärztin für Dermatologie und Venerologie an der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München. Besonderes Interesse an Kinderdermatologie. Aktuell daneben Arbeit an der Dissertation in der Allergieabteilung der Dermatologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.



### PD Dr. med. WenChieh Chen

Medizinstudium an der Kaohsiung Medical University, Taiwan. 1990–1994 Facharztausbildung in Dermatologie und Venerologie an der Medizinischen Klinik der National Taiwan University in Taipeh. 1994–1997 Promotion an der Freien Universität Berlin als Regierungsstipendiat von Taiwan. 1997–1998 Gastwissenschaftler an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1998–2007 akademische Laufbahn in Taiwan bis zum Associate Professor und Chefarzt der Dermatologie an der Universitätsklinik Chang Gung University, Kaohsiung. 2007–2009 Humboldt-Stipendiat mit dem Forschungsthema „Hormone und Allergie“ an der Technischen Universität München mit anschließender deutscher Habilitation. Seitdem Oberarzt der dermatologischen Poliklinik mit den Schwerpunkten Akne, Rosacea und Haarerkrankungen. Weitere wissenschaftliche Interessen: Gender-Medizin und seltene Hautkrankheiten.



# 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

# Doping und medikamentöse Leistungssteigerung: Nicht nur Anabolika und nicht nur im Sport

W. Raber

**Kurzfassung:** Doping findet man heute nicht mehr nur im Leistungssport, sondern auch im wettkampforientierten Breitensport und im Alltag. Anabolika sind nach wie vor die am häufigsten entdeckten Substanzen, werden aber selten alleine verwendet, sondern z. B. zusammen mit Wachstumshormon, Insulin, Erythropoetin, Stimulanzien, selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren, Diuretika, Glukokortikoiden und anderen Schmerzmitteln oder Neuroenhancern zur erhofften, noch größeren Leistungssteigerung, zur Bekämpfung von Nebenwirkungen oder zur Verwässerung von Doping-Kontrollen. Körperbildungsstörungen und Suchtgefahr bis hin zur Einnahme von Straßendrogen sind häufig. Langzeitfolgen sind großteils unbekannt. Erhöhte muskuloskelettale Verletzungsgefahr, kardiovaskuläre, neuroendokrine und psychiatrische Erkrankungen dürften allerdings häufig assoziiert sein. Große Gefahren liegen in Depressionen mit erhöhtem

Selbstmordrisiko, in unbeabsichtigter Überdosis allfälliger Straßendrogen und in toxikologisch induzierten Multiorganschäden durch die Polypharmazie, wobei durch spezielle Diäten und Nahrungsergänzungsmittel Ärzte in Diagnostik und Therapie noch mehr verwirrt werden können.

**Schlüsselwörter:** Doping, Anabolika, Sucht

**Abstract: Doping and Substance-Induced Performance Enhancement: Not Just Anabolic-Androgenic Steroids and Not Only in Sports.** Nowadays, doping is highly prevalent not only in professional sports, but also in competition-oriented recreational sports and in everyday life. Anabolic-androgenic steroids are still the most commonly detected substances. However, they are rarely used alone but together with growth hormone, insulin, erythropoietin, stimulants, selective estrogen receptor modulators,

diuretics, glucocorticoids, and other painkillers or neuroenhancers (to name a few) for even greater performance enhancement, to counteract side effects, or for the dilution of doping tests. Body image and addictive disorders are common, proceeding even to street drugs. Long-term sequelae are largely unknown. Nevertheless, increased musculoskeletal injuries, cardiovascular, neuroendocrine, and psychiatric disorders are likely to be frequently associated. Great dangers are depression and an increased suicide risk, the inadvertent overdosage of street drugs, and toxicologically induced multiple organ damage caused by polypharmacy. Special diets and nutritional supplements may confuse doctors even more. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 34–40.**

**Key words:** performance enhancement, anabolic-androgenic steroids, addiction

## ■ Einleitung

Als „Doping“ gelten im Sport Verstöße gegen den Artikel 2 („Antidoping-rule violations“) des World Anti-Doping Codes [1] der „World Anti-Doping Agency“ (WADA), die 1999 auf Initiative des Internationalen Olympischen Komitees (IOC) gegründet wurde [2]. In diesem Code gilt nicht nur der Nachweis einer auf der jährlich aktualisierten Verbotsliste [3] stehenden Substanz oder Methode als Doping, sondern unter anderem auch der versuchte Gebrauch, der unerlaubte Besitz (auch beim begleitenden Arzt) oder der (versuchte) Handel mit solchen, die (versuchte) Manipulation oder die Verweigerung einer Dopingkontrolle. Diese Bestimmungen werden aufgrund der Meldepflicht und der für die Dopingproben jederzeit geforderten Erreichbarkeit der Sportler von vielen Aktiven als Eingriff in die Privatsphäre hart kritisiert, gelten allerdings nur für den organisierten Leistungssport. Breitensportler, die z. B. an einem Volkslauf teilnehmen, können von der WADA oder den nationalen Anti-Doping-Agenturen (NADA) weder kontrolliert noch sanktioniert werden.

Doping im Leistungssport hat einen großen biomedizinischen und rechtlichen Aspekt [4] und ist aufgrund der großen Werbewirksamkeit des „Schneller – Höher – Stärker“ für Wirtschaft, Medien, Politik und Industrie schwer zu be-

kämpfen. Ab den 1980er-Jahren hat sich der Abusus anabol-androgener Steroide (AAS) aus dem Kraftsport (Gewichtheben, kraftabhängige Leichtathletikdisziplinen, kompetitives Bodybuilding) durch die zunehmende Fokussierung der westlichen Kultur auf männliche Muskularität in die Breite entwickelt und ist nicht mehr nur bei Sporttreibenden zu finden [5]. Männliche Körper begannen in den Werbesujets der Frauenzeitschriften zu proliferieren [6], der Front-Cover-Mann des Playgirl-Magazins entwickelte sich immer muskulöser [7]. Und die Meinungsbildung begann, sich gezielt schon ins Kindesalter zu verschieben, als Spielzeugfiguren (He-Man, Wolverine, Bionicles), Comic-Figuren (Superman, Batman, Hulk) und die Helden in Computerspielen mit den Körpern von AAS-Dopenden erschienen [8]. Ende der 1980er-Jahre berichteten 6,6 % von > 3400 männlichen 17–18-jährigen High-School-Schülern, bereits AAS verwendet zu haben, > 30 % davon nur aus gesellschaftlichen Gründen und um die eigene Erscheinung zu verbessern, nicht für sportliche Leistungssteigerung [9].

Die Einnahme leistungssteigernder Substanzen (mittlerweile nicht mehr AAS alleine), von Nahrungsergänzungsmitteln oder „Neuro-Enhancers“ wie Ritalin oder Modafinil [10–13] im Breitensport, im nicht-wettkampforientierten Fitnessbereich oder im Alltag, betrifft damit jeden Arzt und ist am besten mit Medikamenten- und/oder Substanzmissbrauch zu beschreiben. Dopende Menschen beziehen ihr (Halb-) Wissen [14] aus dem Internet, Untergrundmagazinen bzw. -büchern oder von Bekannten. Eine Analyse der Internetseiten, auf denen androgen-anabole Steroide (AAS) angeboten werden, zeigte, dass 50 % dieser Seiten den sicheren Gebrauch dieser Substanzen bewerben, 30 % diese ohne Verschreibung anbieten, die Gefahren herunterspielen und nur in < 5 % richtige Informationen zu Risiken und Nebenwirkungen oder für das

Eingelangt und angenommen am 6. Dezember 2012; Pre-Publishing Online am 19. Dezember 2012

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Raber, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: wolfgang.raber@meduniwien.ac.at

Wiederabsetzen angeben [15]. Ärzte werden in 20–60 % als Bezugsquelle angegeben [16]. Aufklärung kann Doping um bis zu 50 % reduzieren [17]. Das verbesserungswürdige Wissen vieler Ärzte zum Thema Doping und Nahrungsergänzungsmittel [18, 19] wirkt dieser Möglichkeit jedoch bislang noch entgegen. Die folgenden Zeilen sollen einige relevante Themen anreißen und zum Nachlesen anregen.

## ■ Substanzinduzierte Leistungssteigerung: Ein Spiegel der Gesellschaft?

Das Grundproblem ist die „Double-bind“- (Doppelbindungs-) Situation mit 2 einander entgegenwirkenden Erwartungen in einer existenziell abhängigen Beziehung [20]: Einerseits sind Doping und leistungssteigernde Substanzen aus biomedizinisch-ethischen, rechtlichen und medizinischen Gründen zu bekämpfen, andererseits ist Leistung als existenzieller Teil der Gesellschaft nicht wegzudenken.

### Einige Kernpunkte zur Problematik

- Doping (Leistungssport) ist breit akzeptiert und verheimlicht [21].
- Eine Substanz kommt aus den folgenden Gründen selten allein: (a) Leistung hat viele Facetten; (b) Bekämpfung von Nebenwirkungen; (c) Verwässerung von Dopingkontrollen [22, 23].
- „User“ misstrauen Ärzten [24] und suchen diese oft erst bei Komplikationen auf, AAS-Abusus wird in > 50 % auch vor Ärzten nicht zugegeben [25].
- Aufklärung über Wirkung, Risiken und Gefahren ist selten gegeben [15].
- Doping ist im Leistungssport schwer zu bekämpfen, da große finanzielle Interessen u. a. von Seiten der Wirtschaft, Medien, des Internationalen Olympischen Komitees und der Politik bestehen [26].
- Im Breitensport, Fitnessbereich und Alltag ist medikamentös induzierte Leistungssteigerung hoch prävalent (siehe unten).
- Kausale Zusammenhänge bei Symptomen und Erkrankungen zu einer bestimmten Substanz (-gruppe) aufgrund der hohen verwendeten Dosis, des Anwendungsmodus, der Polypharmazie und der fehlenden Erfahrung dieser Substanzen (und deren Mischung) an trainierten Sportlern im Vergleich zur Normalbevölkerung oder zu Kranken (an denen sie entwickelt wurden) herzustellen, ist schwer bis kaum möglich (siehe unten).
- Langzeitfolgen sind großteils unbekannt, auf muskuloskelettaler, neuroendokriner, kardiovaskulärer und neuropsychiatrischer Ebene zeichnen sie sich bereits ab (Tab. 1).

## ■ Dopingtests unterschätzen die Dopingprävalenz

Offizielle Dopingtests unterschätzen die Dopingproblematik im Leistungssport. Im Jahr 2011 wurden von der NADA Deutschland aus 12.854 Dopingtests (davon 40 % Wettkampf- und 60 % Trainingskontrollen) 86 (0,67 %) Verstöße berichtet. Nur 10 % aller Testergebnisse (0,9 % der Wettkampf- und 16 % der Trainingskontrollen) stammten von Blutproben, der Rest aus Urinanalysen [27]. Substanzen, die aus dem Urin schwer bis gar nicht nachzuweisen sind, werden

unterrepräsentiert sein müssen. Beispiele sind autologe Bluttransfusionen [28], Erythropoetin (EPO) oder die > 100 verschiedenen EPO-Biosimilars [29] und alle Peptidhormone (z. B. Insulin, Wachstumshormon [GH] oder dessen Stimulatoren, z. B. die lang wirksamen GHRH-Analoga Tesamorelin [30] und CJC-1295 [31]). Großes Dopingmissbrauchspotenzial ist anzunehmen bei der neuen Generation der Erythrozyten-stimulierenden Mittel, z. B. den „Hypoxia-inducible factor- (HIF-) stabilizers“ [32]. Die HIF-Aktivität wird O<sub>2</sub>-abhängig reguliert, stellt die Basis des zellulären O<sub>2</sub>-Sensings dar

**Tabelle 1:** Doping mit anabol-androgenen Steroiden (AAS): Kurz-, Mittel- und Langzeitriskiken

### Muskuloskelettal

- Muskelfaserhypertrophie und -hyperplasie (auch von Satellitenzellen), auch noch Monate (Jahre?) nach Absetzen der AAS
- Mikroarchitekturveränderung (fokale Nekrosen, Fibrosen), auch in Sehnen und Bändern
- Erhöhte Verletzungsgefahr (nicht nur durch übermäßiges Training)
- Vorzeitiger Epiphysenfugenschluss bei Kindern, Wachstumsstörung

### Kardiovaskulär

- Hypertonie
- Linksventrikelhypertrophie
- Kardiomyopathie (fokale Nekrosen, fokaler Myokardzellverlust, subendokardiale Fibrosen)
- Arrhythmien inklusive erhöhtes Risiko von plötzlichem Herztod
- Thrombotische Diathese (Gerinnungsstörung, Thrombozytenaggregationsstörung, Hämatokritsteigerung)
- Dyslipidämien (erhöhtes LDL, erniedrigtes HDL), atherosklerosefördernd

### Endokrinologisch

- Zentraler Hypogonadismus für einige Wochen bis Monate, aber auch > 1 Jahr nach Absetzen der AAS
- Hodenatrophie, Infertilität (auch permanent möglich)
- Maskulinisierung der Frau, Feminisierung des Mannes, nicht immer komplett reversibel

**Neuropsychiatrisch** (ursächlich durch AAS?, durch zugrunde liegende Persönlichkeitszüge?, durch psychologisches Umfeld rund um den AAS-Abusus?)

- Libidosteigerung oder Libidoverlust
- Hypomanische und manische Symptome, manchmal mit Aggression und Gewalttätigkeit
- Depressive Symptome (wie bei der [Hypo-] Manie als idiosynkratische Reaktion: nicht alle bekommen sie, keine Vorhersage, wer und wann betroffen wird) – über einige Wochen bis Monate dauernd
- Je länger Hypogonadismus, desto eher auch bleibende Depression mit Suizidgefahr
- Abhängigkeitsgefahr, auch von anderen Substanzen (Straßendrogen), vor allem von Opiaten

**Hepatal** (mit oralen, 17- $\alpha$ -alkylierten AAS, aber auch mit parenteralen beschrieben)

- Intrahepatische Zysten (Peliosis hepatis) mit Spontanrupturen, Tumoren (Adenome, cholangio- und hepatozelluläre Karzinome), intrahepatische Cholestase
- Wenn hepatale Nebenwirkungen mit parenteralen AAS: Alkoholabusus?

### Sonstige

- Tierexperimentelle Hinweise auf apoptotischen Zelltod in Myokard- und Nervenzellen, reduziertes räumliches Lernen sowie Gedächtnis bei Mäusen
- Beitrag zu neuropsychologischen Fähigkeiten und Demenz beim Mensch noch nicht untersucht
- Hinweise auf erhöhte Mortalität (kardiovaskulär, Suizid, Überdosis anderer Substanzen, vor allem Opiate)

**Tabelle 2:** Beispiele der Polypharmazie eines Radprofis. Mod. nach [47].

|                         |                                                       |                                            |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Prozac                  | Fluoxetin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) | Stimmungsaufhellung                        |
| Aspirin                 | Schmerzmittel, Blutverdünnungsmittel                  | Schmerzlinderung                           |
| Celestote               | Kortikosteroid                                        | Luftwege erweitern                         |
| Nuvacten                | Kortikosteroid                                        |                                            |
| Triamcinolona           | Kortikosteroid                                        |                                            |
| Trigon                  | Asthmamittel                                          |                                            |
| Urbason                 | Kortikosteroid                                        | Müdigkeit bekämpfen                        |
| Caffeine                | Stimulans                                             |                                            |
| Ventolin                | Salbutamol (Asthmamittel)                             |                                            |
| Ferlixit                | Eisen                                                 |                                            |
| Aranesp                 | Darbepoetin alfa                                      | O <sub>2</sub> -Transportfähigkeit erhöhen |
| Eprex                   | EPO                                                   |                                            |
| Neorecormon             | EPO-Biosimilar                                        |                                            |
| Eigenbluttransfusionen  |                                                       |                                            |
| – Hemassist             | Künstlicher Blutersatzstoff, Sauerstoffträger         | Hämokonzentration verringern               |
| – Hemopure              | Künstliches Hämoglobin, Sauerstoffträger              |                                            |
| – Oxyglobin             | Hämoglobin-Glutamer vom Rind, gegen Hundeanämie       |                                            |
| Actovegin               | Zellextrakt aus Kälberblut                            |                                            |
| Albumina H.             | Plasmaprotein                                         | Kraft                                      |
| Hemoce                  | Plasmaexpander                                        |                                            |
| Androgel                | Testosteron                                           |                                            |
| Decadurabolin           | Anaboles Steroid                                      |                                            |
| Oxandrolona             | Anaboles Steroid                                      | Anaerobe Ausdauer, Kraft?                  |
| Testoviron              | Testosteron                                           |                                            |
| Neofertinon             | GnRH-Präparat                                         |                                            |
| Genotonorm              | Wachstumshormon                                       |                                            |
| Humatrope               | Wachstumshormon                                       |                                            |
| IFG-1                   | Insulin-like Growth Factor-1                          |                                            |
| Norditropin             | Wachstumshormon                                       |                                            |
| Vitamin B <sub>12</sub> |                                                       |                                            |

[33] und moduliert die hypoxieempfindlichen angiogenetischen und erythropoetischen Gene [34, 35]; daneben bei den selektiven Androgen-Rezeptormodulatoren (SARMS), die den Androgen-Rezeptor gewebsselektiv (nur in Muskel und Knochen) stimulieren [36] oder bei den Calstabin-Ryanodin-Rezeptorkomplex-Stabilisatoren, die Muskelermüdung durch Fixierung des Kalziumkanals in der geschlossenen Position verzögern [37, 38]. Letztere schützen im Tiermodell vor kardialen Arrhythmien [39] und scheinen beim Menschen einige Aspekte der Myokardfunktion bei schwerer Herzinsuffizienz zu verbessern [40]. Erfahrungen im Dopingalltag sind allerdings nicht bekannt, außer dass diese Substanzen bereits am Schwarzmarkt erhältlich sind und in Dopingkontrollanalysen Eingang gefunden haben [41–44].

## ■ Dopingverhalten, Polypharmazie, Risikoverhalten, Motive

Wirkliches Dopingverhalten ist weitgehend unbekannt. Anabol-androgene Steroide sind die nach wie vor am häufigsten

verwendeten Substanzen und machen 50 % aller positiven Tests der WADA aus, 3× so oft wie die nächsthäufige Kategorie verbotener Substanzen [45]. Laut einer Umfrage an 1000 Schulkindern in Großbritannien lagen die AAS im Jahr 1998 (nach den Cannabinoiden und der Gruppe der Stimulanzien) an Platz 3 der Drogen, die Buben (in 6,4 %) und Mädchen (in 1,3 %) angeboten werden [46]. AAS werden jedoch nicht alleine missbraucht. Der typische „Cocktail“ umfasst eine Mischung verschiedenster oraler und/oder parenteraler AAS zusammen mit anderen Substanzen, im Gewichtheben unter anderem mit GH, den selektiven Östrogen-Rezeptormodulatoren (Clomiphen, Tamoxifen), GH-Releasing Peptiden, Stimulanzien wie Ephedrin und Clenbuterol oder den Schilddrüsenhormonen [22]. Tabelle 2 zeigt die 30 Medikamente inklusive Eigenbluttransfusionen [23, 47], die von einem Radprofi gestanden wurden, der nach Erhalt künstlicher O<sub>2</sub>-Transportträger auf einer Tour-de-France-Etappe 2003 im (vermutlich anaphylaktischen) Schock vom Rad gestürzt war

[http://www.youtube.com/watch?v=SOUJTINY\\_I](http://www.youtube.com/watch?v=SOUJTINY_I)  
<http://www.youtube.com/watch?v=66T-n8JzFHY>

An U.S.-High-Schools verhalten sich weibliche Jugendliche mit AAS-Abusus gesundheitsgefährdender als Mädchen ohne AAS-Abusus (Odds-Ratio 2–11), wobei das Risiko am größten ist für Kokainmissbrauch (OR 10,8), Alkoholkonsum im letzten Monat (OR 8,8), > 5 Drinks innerhalb weniger Stunden im letzten Monat (OR 7,9), Marihuanamissbrauch (OR 7,9) oder Waffenbesitz am Campus im letzten Monat (OR 7,5). Die hohe OR (7,4) für versuchten Suizid im letzten Jahr macht besonders betroffen [48]. Als Motive für AAS-Abusus werden von Jugendlichen Selbstvertrauen, der Respekt von Mädchen sowie Sicherheit im Nachtleben und „Strandkultur“ angegeben [49]. In der Hierarchie der Motive (Sportarten: 85 % Bodybuilding, 10 % anderer Wettkampfsport, 5 % anderer Freizeitsport) führt das Verlangen nach Zunahme der Muskelmasse und -größe (93 %), gefolgt vom Wunsch nach gesteigerter Kraft (92 %), schnellerer Erholung vom Training (91 %), besserer sportlicher Leistung (78 %) oder gesteigertem Selbstbewusstsein (75 %). Die Motive erfüllt sieht jedoch nur ein Teil der Befragten [50]. So sind nur 53 % mit der Muskelmasse, 13 % mit der gesteigerten Kraft und der besseren Leistung und 14 % mit möglichem härterem Training durch schnellere Erholung zufrieden [50].

## Anabol-androgene Steroide

Die Testosterongabe in supraphysiologischen Mengen (600 mg/Woche i.m. über 10 Wochen) erhöht bei gesunden 25–30-jährigen Männern trainingsunabhängig die Muskelkraft (Bankdrücken und Kniebeugen), durch Training noch einmal signifikant mehr [51]. Studien an Frauen sind aufgrund der Maskulinisierung aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Daten aus dem systematischen Staats-Doping der DDR der 1970er- und 1980er-Jahre belegen jedoch die gegenüber Männern noch stärkere Wirkung der AAS auf Muskelmasse und -kraft bei Frauen [21]. Die Zunahme von Kraft und Schnellkraft um 36 % [51, 52] wird von keiner anderen Substanzgruppe erreicht. Ob die häufige Ko-Medikation [53, 54] (Tab. 1) diese Steigerungen durch AAS beeinflusst, ist nicht bekannt. Dass dies der Fall sein könnte, legen Bestim-

mungen der Testosteronproduktionsraten mittels stabiler Isotopen-Verdünnungsmethode und massenspektrometrischer Analyse bei Frauen und Männer mit Cushing-Syndrom [55] nahe, die ebenso wie bei Patienten, welche mit Rosiglitazon (einem mittlerweile vom Markt genommenen blutzuckersenkenden Präparat aus der Gruppe der Glitazone) behandelt wurden [56], eine gegenüber Gesunden erniedrigte Testosteronproduktion aufwiesen. Klinische Verdachtsmomente eines AAS-Abusus sind stammbetonte Akne, Gynäkomastie, Infertilität oder sexuelle Dysfunktionen, (vorübergehende) Symptome eines Androgenmangels (Wallungen, unspezifische Müdigkeit, Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen) und ein hypogonadotroper Hypogonadismus im jungen/mittleren Erwachsenenalter [57]. Körperliche Nebenwirkungen [22] sind vor allem Wasserretentionen (45 %), die angesichts der häufig angewendeten AAS-„Kuren“ [58] mit „Stacking“ ( $\geq 2$  AAS, kombiniert oral und/oder parenteral), „Cycling“ (nach 4–6 Wochen Einlegen eines „drug-holiday“) und „Pyramiding“ (Dosissteigerung innerhalb des 4–8-Wochen-Zyklus) in der Differenzialdiagnose zyklischer Ödeme beachtet werden sollten und oft zu gleichzeitigem Diuretika-Abusus führen. Schlaflosigkeit und Hodenatrophie sind in 35 %, Haarverlust und Akne in 25–30 % beschrieben [22]. Spritzenabszesse durch parenteralen AAS-Abusus sind nicht selten der erste Arztkontakt und damit oft erst die einzige Chance für medizinische Aufklärung über weitere Gefahren und Risiken. Andere Effekte sind eine gesteigerte (50 %), aber auch verminderte (33 %) Libido, vermehrtes Selbstvertrauen (45 %), größere Muskelkraft (40 %) und zufriedeneres „Körperimage“ (35 %), aber auch Stimmungsschwankungen und unbeabsichtigte Aggressionen in 15–20 % [22].

Von allen Substanzgruppen sind die Langzeiteffekte der AAS noch am besten untersucht: Einerseits, da sie neben den Stimulanzien die am längsten missbrauchten Medikamente darstellen – AAS erstmals berichtet von russischen Athleten anlässlich der Weltmeisterschaft im Gewichtheben 1954 in Wien, Amphetamin seit den 1930er-Jahren im Sport missbraucht [59]; andererseits, weil (zumindest in der Anfangszeit) neben den AAS noch keine der modernen Dopingmittel oder -methoden vorhanden oder verbreitet waren. Die muskuloskelettalen, kardiovaskulären, neuroendokrinen und neuropsychiatrischen mittel- bis langfristigen Risiken supra-physiologischer Dosen von AAS [53] sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

### Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMS)

SERMS wie Clomiphen, Tamoxifen oder Raloxifen werden häufig von Männern zur Bekämpfung von AAS-Nebenwirkungen wie Hodenatrophie, Infertilität und Gynäkomastie, aber auch zur erhofften Leistungssteigerung eingesetzt (Tab. 1). Täglich Clomiphen 20 mg oder Raloxifen 120 mg über 10 Tage steigert bei gesunden 50–60-jährigen Männern die Serum-Testosteronkonzentration um 53 % bzw. 30 %, jedoch nicht bei gesunden postmenopausalen Frauen, bei gleichzeitiger Suppression der IGF-1-Serumkonzentration in beiden Geschlechtern und größerer Wachstumshormon-(GH-) Sekretionshemmung bei Frauen [60]. Diese zentralen Östrogenrezeptorblocker stimulieren über eine Steigerung der LH-Sekretion die gonadale Testosteronproduktion [60–

62]. Ob der Missbrauch dieser Substanzen leistungssteigernd wirkt, ist nicht untersucht. Die Serum-Testosteronkonzentration ist ein sinnvoller Surrogatmarker für Muskelwachstum und Kraftsteigerung bei Männern. SERMS und humanes Choriongonadotropin (hCG) stehen aus diesem Grund auf der Verbotsliste der WADA [3].

### Wachstumshormon

Wachstumshormon (GH) wird von Sportlern schon seit den 1980er-Jahren für seine vermutete anabole Wirkung, die Verbesserung der anaeroben Ausdauer und in der Hoffnung auf schnellere Heilung von muskuloskelettalen Verletzungen verwendet [63]. Eine Metaanalyse von 11 doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studien (RCT) an Patienten mit GH-Mangel schlussfolgerte eine Verbesserung der sportlichen Leistung durch GH [64]. Eine zweite Metaanalyse von 8 RCT (einige auch in obiger Metaanalyse) fand jedoch keine Steigerung der Muskelkraft bei GH-Mangel [65]. Mit Ausnahme der unten diskutierten RCT, die eine Verbesserung der anaeroben Leistung an gesunden Hobbysportlern zeigte [66], existiert zurzeit keine Studie, die für GH eine Leistungssteigerung bei Gesunden oder Sportlern nachweist [67]. Die Gründe, wieso in der Literatur jedoch nicht die wahre GH-Wirkung im Sport zu finden sein könnte, sind vielfältig: Die GH-Dosis und -Anwendungsdauer ist in den Studien zu gering, Athleten könnten auf GH anders reagieren als Nichtathleten und GH-Mangel-Patienten. GH in Kombination mit Training könnte besonders wirksam und der GH-Abusus zusammen mit AAS, Insulin oder anderen Substanzen besonders leistungssteigernd sein [63]. Eine kürzliche RCT an Hobbyathleten (täglich 2 mg GH s.c. über 8 Wochen) zeigte keinen Effekt auf die Muskelkraft (Kreuzheben), Schnellkraft (Strecksprunghöhe) oder aerobe Leistungsfähigkeit ( $\text{VO}_2 \text{ max.}$ ), aber eine Zunahme der anaeroben Leistung von 5,5 % im Wingate Cycle Ergometer Test bei Männern (nicht signifikant bei Frauen) gegenüber Placebo. Die Kombination von GH mit Testosteron (nur bei Männern untersucht) erbrachte eine Steigerung von 8 %. Anthropometrisch zeigte sich eine Reduktion der fettfreien Körpermasse durch eine signifikante Zunahme des Körperwassers [66]. Die Spekulation der Autoren in der Diskussion ihrer Daten, die rund 4-%-Zunahme der anaeroben Leistung durch GH könnte sich in einer um 0,4 Sekunden (im 100-m-Lauf) oder 1,2 Sekunden (im 50-m-Schwimmen) schnelleren Sprintleistung ausdrücken (Verbesserungen, die z. B. im Eisschnelllaufen bei den Männern zwischen Platz 1 und Platz 77, bei Frauen zwischen Platz 1 und 30 [68] der Weltrangliste 2011, im Schwimmen zwischen Platz 1 und 50 bei den Männern oder Platz 1 und 26 bei den Frauen [69], also zwischen ewigem Ruhm und Reichtum oder der Bedeutungslosigkeit entscheiden könnten), wurden als Misscharakterisierung der Studienergebnisse, als wissenschaftlich unrichtig, unethisch und unverantwortlich bezeichnet. Der Abusus als Dopingmittel würde durch die Übertreibung der Wirksamkeit der Substanzen gefördert werden können [70]. Ein zweiter Leserbrief [71] kritisiert einerseits das Umsetzen der Wingate-Test-Ergebnisse auf athletische Leistung im Wettkampf, was sportmedizinisch in seiner Relevanz kontrovers diskutiert sein soll, andererseits die statistische Methode, mit denen diese Testergebnisse erhoben wurden. Die Autoren entkräften die wissenschaftlichen Kritikpunkte, gestehen aber die Schwierigkeit ein, die Brücke zwischen

wissenschaftlichen Befunden und Darstellung durch die Medien zu schlagen, und verstehen die Verstärkung ob der vereinfachten und unzusammenhängenden medialen Berichterstattung [72]. Nebenwirkungen einer GH-Gabe in den 4–12-wöchigen RCT an gesunden Personen mit einer medianen GH-Dosis von 40 µg/kg/Tag sind weniger unklar: Insgesamt in 40–80 % aller Studien vorhanden, sind am häufigsten Flüssigkeitsretentionen (in 17–80 % der RCT), gefolgt von Arthralgien (in 5–60 %), Parästhesien (in 20–40 %), Muskelschmerzen (in 20–30 %), Akne und Schwitzen (in 10–20 %), Konzentrationsstörungen (0–18 %) und in bis zu 12 % Stimmungsschwankungen [67]. Ob ein chronischer GH-Abusus ähnlich wie eine Akromegalie zu erhöhter Mortalität führt [73], ist nicht bekannt.

### ■ Langzeitfolgen, Verunreinigungen, Erhebungsprobleme, Confounder

Langzeitfolgen von Doping sind schwer abzuschätzen. Die nur auf Einzelfällen und kleinen Fallstudien basierende Erfahrung, die Mischung vieler Medikamente, die gleichzeitige Verwendung spezieller Diäten und vieler Nahrungsergänzungsmittel (letztere in 30 % der Allgemeinbevölkerung [74] und in 57–90 % der Leistungssportler verwendet [75]) erschweren die Zuordnung von Symptomen und Erkrankungen. Interaktionen zwischen diätetischen Inhaltsstoffen und Medikamenten können die Wirkung letzterer beeinflussen. Grüner und weißer Tee zum Beispiel reduziert die Glukuronidierung und damit die renale Eliminierungsrate von Testosteron, was zumindest für Dopingkontrollen relevant sein dürfte [76]. Dasselbe gilt für die nichtsteroidalen Antirheumatika Ibuprofen und Diclofenac [77]. Seit der Verabschiedung des U. S. Dietary Supplement and Health Education Act im Jahr 1994 [78], eines viel kritisierten [79–81] Gesetzes zur erhofften Regulierung von nicht rezeptpflichtigen Nahrungsergänzungsmitteln in den USA, kamen viele neue Produkte auf den Markt, einschließlich mehr und mehr solche, welche Steroide beinhalten, die nie von der FDA (U. S. Food and Drug Administration) als Medikamente bewilligt worden waren [82–84]. Methyl-1-Testosteron (MIT) ist ein Beispiel für ein solches Designer-Steroid, das wahrscheinlich entwickelt wurde, um rechtliche Auflagen zu umgehen, und für welches vor Kurzem eine potente androgene und anabole Wirkung in vitro und in vivo, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, nachgewiesen wurde [85].

Klinische Dopingstudien sind aufgrund der hohen Dosis, der Dauer der Anwendung und der Polypharmazie ethisch schwer bis nicht vertretbar. Viele botanische Substanzen („herbal remedies“) sind mit nicht auf dem Etikett angegebenen Schwermetallen, rezept- und nichtrezeptpflichtigen Medikamenten verunreinigt [79]. Im Jahr 1998 waren 32 % der patentierten asiatischen Medikamente, die in Kalifornien verkauft wurden, mit Ephedrin, Methyltestosteron, Phenacetin und Chlorpheniramin verschnitten. Blei, Quecksilber und/oder Arsen wurden in 10–15 % gefunden [86]. Eine nachfolgende Untersuchung an 500 patentierten chinesischen Medikamenten zeigte eine Häufigkeit von 10 % [87]. In Nahrungsergänzungsmitteln, die 2000–2004 in Österreich verkauft wurden, fanden sich in 22,7 % (n = 5 aus 22 der getesteten)

Proben AAS, vergleichbar zu Präparaten aus den Niederlanden (25,8 %), aus Großbritannien (18,9 %) oder aus den USA (18,8 %) [88]. Die Unsicherheit kausaler Zusammenhänge bei Langzeitfolgen wird verstärkt, indem viele der missbrauchten Substanzen an Schwerkranken (u. a. mit Malignomen, AIDS, Nieren- oder endokrinologischen Erkrankungen) mit gestörten hormonellen Achsen entwickelt und eingesetzt wurden und kaum auf den Leistungssport extrapoliert werden können [52]. (Leistungs-) Sportler sind zudem schwer mit einer Normalbevölkerung zu vergleichen, da sie durch Training oder genetisch bedingt anders reagieren dürften [52].

Manche medizinischen Stimmen argumentieren für die Freigabe von leistungssteigernden Substanzen im Leistungssport [4, 89, 90]. Es gibt hingegen Gründe anzunehmen, dass die Gefahren (vor allem der AAS; Tab. 1) eher unter- als überschätzt werden [53]. Zum ersten sind die Dosen und Substanzmischungen, die von Leistungssportlern der 1960er- bis 1980er-Jahre verwendet wurden, geringer als heute jene in der Allgemeinbevölkerung. 80 % schwedischer Eliteathleten berichteten aus ihrer aktiven Zeit von 1960–1979, außer AAS keine anderen Substanzen verwendet zu haben [53]. Zweitens könnte die Ursache mancher gesundheitlicher Folgen durch AAS und andere Substanzen übersehen worden sein. Mehr als 50 % des AAS-Missbrauchs wird von den „Usern“ nie einem Arzt angegeben [25], 25 % des AAS-Abusus wird nicht in der Anamnese entdeckt, weil nicht danach gefragt wird [91] und Ärzte im Bereich des Dopings nicht so bewandert sind wie in anderen Formen des Substanzabusus [18, 56, 92, 93]. Zusätzlich befinden sich in Studien bei den Gruppen der „Nichtuser“ okkult AAS-Dopende, wodurch Dopingfolgen unterschätzt werden [94–96]. Letztlich muss die unbekannte Zahl derer, die frühzeitig an den möglichen Folgen der leistungssteigernden Substanzen versterben und die in Querschnittsstudien gar nicht erst eingeschlossen sind, mit einberechnet werden. Gegenüber einer altersgematchten männlichen Bevölkerung ist die Mortalität AAS-Dopender um das 4-Fache erhöht [97], wobei Suizid oder eine unabsichtliche Überdosis bei gleichzeitigem Opiatabusus oft ursächlich ist [53].

### ■ Zusammenfassung

Zusammenfassend liegen die Gefahren der medikamentösen Leistungssteigerung in der erhöhten Verletzungsgefahr des Bewegungsapparates durch übermäßige Trainingsintensität (70 % Inzidenz nach 3–4 Jahren AAS-Abusus im DDR-Sport der 1970er- bis 1990er-Jahre [98]) oder den lebensgefährlichen kardiovaskulären und zentralnervösen Erkrankungen, wie plötzlicher Herztod, akuter Myokardinfarkt oder Schlaganfall (z. B. im Falle von Fußballern oder Radsportlern regelmäßig in den Medien), mitverursacht durch die Polypharmazie aus AAS (Hyperlipidämie, Hämatokritsteigerung, Hypertonie, Myokard-Toxizität?), Stimulanzien (Sympathikusaktivierung, Hypertonie, Elektrolytstörungen, psychiatrische und kardiovaskuläre Notfälle), Erythropoetin und Blutdoping (Hämatokritsteigerung, Thrombose- und Emboliegefahr, Hypertonie), den Plasmaexpandern (Hypertonie, Gerinnungsstörungen, renale Nebenwirkungen), Schmerzmitteln (Hypertonie, Nierenschäden) oder Diuretika (Plasmavolumenkontraktion, Elektrolytstörungen). Von einigen [99], aber nicht

von allen [100], Autoren wird berichtet, dass Pseudoephedrin (ein Sympathikomimetikum z. B. in Schnupfensprays) die Leistung von Mittelstreckenläufern steigert. Nasen- und Asthmasprays sind daher in den Sportbewerben, die von einigen Sekunden bis einige Minuten dauern, weit verbreitet. Der Ruf der Gruppe der Stimulanzien ist dennoch schlecht: Im Jahr 2001 machte z. B. Ephedrin 0,8 % aller verkauften „pflanzlichen“ Produkte („herbs“) aus, war aber für 64 % der Nebenwirkungen dieser Produkte [101] wie Hypertonie, Arrhythmien, Myokardinfarkte, Tremor, Angststörungen oder Psychosen [102] verantwortlich. Die nicht einschätzbare mögliche Toxizität [103, 104] der Polypharmazie auf multiple Organe, nicht nur auf die Leber, wie z. B. beim Tod der deutschen Siebenkämpferin Birgit Dressel im Jahr 1987 [105], kann Patienten und Ärzte vieler Fachrichtungen verwirren, bis hin zum letalen Ausgang. Aufklärung kann helfen [17] und sollte, wo immer möglich, von kundigen Menschen weitergegeben werden.

## ■ Relevanz für die Praxis

Doping und Medikamentenabusus sind häufig, werden aber selten entdeckt, da kaum in der Anamnese erfragt, aber auch, weil dopende Menschen Ärzten allgemein misstrauen. Nebenwirkungen sind oft der erste Grund eines Arztbesuchs und damit manchmal die einzige Chance für eine fundierte Aufklärung. Zyklisch auftretende Ödeme, unklare Stimmungsschwankungen, Impotenz, Gynäkomastie, Symptome eines hypogonadotropen Hypogonadismus oder Spritzenabszesse können z. B. Endokrinologen, aber auch Allgemeinmediziner, Chirurgen, Urologen oder Sportärzte an Doping denken lassen.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

1. WADA World-Anti-Doping Code. [http://www.wada-ama.org/Documents/World\\_Anti-Doping\\_Program/WADP-The-Code/WADA\\_Anti-Doping\\_Code\\_2009\\_EN.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-The-Code/WADA_Anti-Doping_Code_2009_EN.pdf) [gesehen 21.11.2012].
2. WADA History. <http://www.wada-ama.org/en/About-WADA/History/WADA-History/> [gesehen 21.11.2012].
3. WADA Verbotliste 2012. [http://www.wada-ama.org/Documents/World\\_Anti-Doping\\_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2012\\_EN.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA_Prohibited_List_2012_EN.pdf) [gesehen 21.11.2012].
4. Kayser B, Mauron A, Miah A. Current anti-doping policy: a critical appraisal. *BMC Med Ethics* 2007; 8: 2–11.
5. Pope A, Philipps K, Olivardi R. The Adonis complex: the secret crisis of male body obsession. Simon & Schuster, New York, 2000.
6. Pope HG, Olivardi R, Borowiecki JJ 3<sup>rd</sup>, et al. The growing commercial value of the male body: a longitudinal survey of advertising in women's magazine. *Psychosom* 2001; 70: 189–92.
7. Leit RA, Pope HG, Gray JJ. Cultural expectations of muscularity in men: the evolution of playgirl centerfolds. *J Eat Disord* 2001; 29: 90–3.
8. Pope HA, Olivardi R, Gruber A, et al. Evolving ideals of male body image as seen through action toys. *Int J Eat Disord* 1999; 26: 65–72.
9. Buckley WE, Yesalis CE, Friedl KE, et al. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *JAMA* 1988; 260: 3441–5.
10. Kaufman KR. Modafinil in sports: ethical considerations. *Br J Sports Med* 2005; 39: 241–4.
11. Mache S, Eickenhorst P, Vitzthum K, et al. Cognitive-enhancing substance use at German universities: frequency, reasons and gender differences. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 262–71.
12. Lucke JC, Bell SK, Partridge BJ, et al. Academic doping or Viagra for the brain? The history of recreational drug use and pharmacological enhancement can provide insight into these uses of neuropharmaceuticals. *EMBO Rep* 2011; 12: 197–201.
13. Sahakian B, Morein-Zamir S. Professor's little helper. *Nature* 2007; 450: 1157–9.
14. Petroczi A, Naughton DP, Mazanov J, et al. Limited agreement exists between rationale and practice in athletes' supplement use for maintenance of health: a retrospective study. *Nutr J* 2007; 6: 34–41.
15. Clement CL, Marlowe BD, Patapis NS, et al. Nonprescription steroids on the internet. *Subst Use Misuse* 2012; 47: 329–41.
16. Peters C, Umbach C, Krempel R, et al. Dopingbekämpfung in kommerziell geführten Sportstudios. 2001. [http://ec.europa.eu/sport/library/doc/c2/doc362\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/sport/library/doc/c2/doc362_en.pdf) [gesehen 21.11.2012].
17. Strigel H, Simon P, Frisch S, et al. Anabolic ergogenic substance users in fitness sports. A distinct group supported by the health-care system. *Drug Alcohol Depend* 2006; 81: 11–9.
18. Laure P, Binsinger C, Lecerf T. General practitioners and doping in sport: attitudes and experience. *Br J Sports Med* 2003; 37: 335–8.
19. Suchard JR, Suchard MA, Steinfeld JL. Physician knowledge of herbal toxicities and adverse herb-drug interactions. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 193–7.
20. Schulz von Thun F. Miteinander reden 1. Störungen und Klärungen. Allgemeine Psychologie der Kommunikation. Rowohlt, Reinbek, 2004.
21. Franke W, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem* 1997; 43: 1262–79.
22. Graham M, Davies B, Grace FM, et al. Anabolic steroids. Patterns of use and detection of doping. *Sports Med* 2008; 38: 505–25.
23. Manzano J. Interview 2004, Teil 2. <http://www.cycling4fans.de/index.php?id=4894> [gesehen 21.11.2012].
24. Sjöqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet* 2008; 371: 1872–82.
25. Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, et al. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction* 2004; 99: 1189–94.
26. Hoberman J. How drug testing fails: the politics of doping control. In: Wilson W, Derse E (eds). *Doping in Elite Sport. The Politics of Drugs in the Olympic Movement*. Human Kinetics, Champaign, IL, USA, 2001; 241–74.
27. NADA Deutschland, Jahresbericht 2011. [http://www.nada-bonn.de/fileadmin/user\\_upload/nada/Downloads/Jahresberichte/NADA-Jahresbericht\\_2011\\_-\\_small.pdf](http://www.nada-bonn.de/fileadmin/user_upload/nada/Downloads/Jahresberichte/NADA-Jahresbericht_2011_-_small.pdf) [gesehen 21.11.2012].
28. Monfort N, Ventura, Platen P, et al. Plasticizers excreted in urine: indications of autologous blood transfusions in sports. *Transfusion* 2012; 52: 647–57.
29. Kamioner D. Erythropoietin biosimilars currently available in hematology-oncology. *Target Oncol* 2012; 7 (Suppl 1): S25–S28.
30. Stanley TL, Chen CY, Branch KL, et al. Effects of growth hormone-releasing hormone analog on endogenous GH pulsatility and insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 150–8.
31. Ionescu M, Frohman LA. Pulsatile secretion of growth hormone (GH) persists during continuous stimulation by CJC-1295, a long-acting GH-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4792–7.
32. Beuck S, Schänzer W, Thevis M. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis. *Drug Test Analysis* 2012; 4: 53–6.
33. Metzner E, Radcliffe P. HIF hydroxylation and cellular oxygen sensing. *Biol Chem* 2004; 385: 223–30.
34. Warnecke C, Griete W, Weidemann A, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-pathway and stimulation of angiogenesis by application of prolyl hydroxylase inhibitors. *FASEB J* 2003; 17: 1186–8.
35. Del Peso L, Castellanos M, Temes E, et al. The von Hippel-Lindau/hypoxia-inducible factor (HIF) pathway regulates the transcription of the HIF-proline hydroxylases genes in response to low oxygen. *J Biol Chem* 2003; 278: 48690–5.
36. Thevis M, Schänzer W. Illicit organogenesis. *Organogenesis* 2008; 4: 264–71.
37. Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes "leaky" channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *PNAS* 2008; 105: 2198–202.
38. Bellinger AL, Mongillo M, Marks AR. Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J Clin Invest* 2008; 118: 445–53.
39. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science* 2004; 304: 292–6.
40. Toischer K, Lehnart SE, Tenderich G, et al. K201 improves aspects of the contractile performance of human failing myocardium via reduction in Ca<sup>2+</sup> leak from the sarcoplasmic reticulum. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 279–87.
41. Beuck S, Bornatsch W, Lagojda A, et al. Development of liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based analytical assays for the determination of HIF stabilizers in preventive doping research. *Drug Test Analysis* 2011; 3: 756–70.
42. Thevis M, Geyer H, Kamber M, et al. Detection of the arylpropionamide-derived selective androgen receptor modulator (SARM) S-4 (Andarine) in a black-market product. *Drug Test Analysis* 2009; 1: 387–92.
43. Thevis M, Geyer H, Thomas A, et al. Trafficking of drug candidates relevant for sports drug testing: detection of non-approved therapeutics categorized as anabolic and gene doping agents in products distributed via the Internet. *Drug Test Analysis* 2011; 3: 331–6.
44. Thevis M, Beuck S, Thomas A, et al. Screening for the calstabin-ryanodine receptor complex stabilizers JTV-519 and S-107 in doping control analysis. *Drug Test Analysis* 2009; 1: 32–42.
45. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1533–43.
46. Dawson RT. Drugs in sport – the role of the physician. *J Endocrinol* 2001; 170: 55–61.
47. Jones J (ed). Manzano Part 5. *Cycling News* 2004, March 29. <http://autobus.cyclingnews.com/news.php?id=news/2004/mar04/mar29news> [gesehen 21.11.2012].
48. Elliot DL, Cheong JW, Moe EL, et al. Cross-sectional study of female students reporting anabolic steroid use. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 572–7.
49. Nilsson S, Spak F, Marklund B, et al. Attitudes and behaviors with regards to androgenic anabolic steroids among male adolescents in a county of Sweden. *Subst Use Misuse* 2005; 40: 1–12.
50. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *Int J Sports Med* 1997; 18: 557–62.
51. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1–7.
52. Thompson H. Superhuman athletes. *Nature* 2012; 487: 287–9.
53. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic abuse. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98: 1–12.
54. Kanayama G, Pope HG Jr, Hudson JI. "Body image" drugs: a growing psychosomatic problem. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 61–5.
55. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Production rates of testosterone in patients with Cushing's syndrome. *Metabolism* 2000; 49: 229–31.
56. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Reduced production rates of testosterone and

- dihydrotestosterone in healthy men treated with rosiglitazone. *Metabolism* 2003; 52: 230–2.
57. Handelsman DJ. Androgen misuse and abuse. *Best Pract Endocr Metab* 2011; 25: 377–89.
58. Anabolika Kuren: Wettkampf. [www.anabolika-info.com/anabolika-kuren/anabolika-kuren-wettkampf.html](http://www.anabolika-info.com/anabolika-kuren/anabolika-kuren-wettkampf.html) [gesehen 15.11.2012].
59. Yesalis CE, Bahrke MS. History of doping in sport. *Int Sports Studies* 2002; 24: 42–76. <http://www.la84foundation.org/SportsLibrary/ISS/ISS2401/ISS2401e.pdf> [gesehen 21.11.2012].
60. Birzniece V, Sutanto S, Ho KK. Gender difference in the neuroendocrine regulation of growth hormone axis by selective estrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E521–E527.
61. Mazzarino M, Braganò MC, de la Torre X, et al. Relevance of the selective oestrogen receptor modulators tamoxifen, toremifene and clomiphene in doping field: endogenous steroids urinary profile after multiple oral doses. *Steroids* 2011; 76: 1400–6.
62. Handelsman DJ. Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1646–53.
63. Baumann GP. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev* 2012; 33: 155–86.
64. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4413–7.
65. Newman CB, Frisch KA, Rosenzweig B, et al. Moderate doses of hGH (0.64 mg/d) improve lipids but not cardiovascular function in GH-deficient adults with normal baseline cardiac function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 122–32.
66. Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL, et al. The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes: a randomized trial. *Ann Int Med* 2010; 152: 568–77.
67. Birzniece V, Nelson AE, Ho KKY. Growth hormone and physical performance. *Trends Endocr Metab* 2011; 22: 171–8.
68. Speed-skating (Eisschnelllauf), World Top 100, Ranking 2011/2012. <http://speedskating-results.com/index.php?p=14> [gesehen 21.11.2012].
69. Swimming World Rankings, Top 100, 50m free LC, Ranking 2011. [http://www.fina.org/H2O/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=805](http://www.fina.org/H2O/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=805) [gesehen 21.11.2012].
70. Sorenson SC. Misleading interpretation and public misinformation on human growth hormone in athletes. *Ann Int Med* 2010; 153: 345.
71. Ehler T, Simon P, Tug S. Misleading interpretation and public misinformation on human growth hormone in athletes. *Ann Int Med* 2010; 153: 345–6.
72. Ho KK, Meinhardt U, Clifford D. Misleading interpretations and public misinformation on human growth hormone in athletes. *Ann Int Med* 2010; 153: 346–7.
73. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61–7.
74. Johnston BA. One-third of nation's adults use herbal remedies: market estimated at \$3.2 billion. *HerbalGram* 1997; 40: 49.
75. Lazic JS, Dikic N, Radivojevic N, et al. Dietary supplements and medications in elite sport – polypharmacy or real need? *Scan J Med Sci Sports* 2011; 21: 260–7.
76. Jenkinson C, Petroczi A, Barker J, et al. Dietary green and white teas suppress UDP-glucuronosyltransferase UGT2B17 mediated testosterone glucuronidation. *Steroids* 2012; 77: 691–5.
77. Sten T, Finel M, Ask B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs interact with testosterone glucuronidation. *Steroids* 2009; 74: 971–7.
78. Dietary U.S. Dietary Supplement and Health Education Act 1994 [http://ods.od.nih.gov/About/DSHEA\\_Wording.aspx](http://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx) [gesehen 21.11.2012].
79. Marcus PM, Grollman AP. Botanical medicines – The need for new regulations. *N Engl J Med* 2002; 347: 2073–6.
80. Pieter A, Cohen MD. American roulette – contaminated dietary supplements. *N Engl J Med* 2009; 361: 1523–5.
81. De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002; 347: 2046–56.
82. Sekera MH, Ahrens BD, Chang YC, et al. Another designer steroid: Discovery, synthesis, and detection of 'madol' in urine. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005; 19: 781–4.
83. Parr MK, Opfermann G, Geyer H, et al. Seized designer supplement named "1-androsterone": identification as 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androst-1-en-17-one and its urinary elimination. *Steroids* 2011; 76: 540–7.
84. Parr MK, Fusshöller G, Schlörner N, et al. Detection of 8-6-methyltestosterone in a "dietary supplement" and GC-MS/MS investigations on its urinary metabolism. *Toxicol Lett* 2011; 201: 101–4.
85. Parr MK, Blatt C, Zierau O, et al. Endocrine characterization of the designer steroid methyl-1-testosterone: investigations on tissue-specific anabolic-androgenic potency, side effects, and metabolism. *Endocrinology* 2011; 152: 4718–28.
86. Ko RJ. Adulteration in Asian patent medicines. *N Engl J Med* 1998; 339: 847.
87. Au AM, Ko R, Boo FO, et al. Screening methods for drugs and heavy metals in Chinese patent medicines. *Bull Environ Contam Toxicol* 2000; 65: 112–9.
88. Geyer H, Parr MK, Marek U, et al. Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids – results of an international study. *Int J Sports Med* 2004; 25: 124–9.
89. Fost N. Steroid hysteria. Unpacking the claims. *Ethics J Am Med Assoc* 2005; 7. <http://virtualmentor.ama-assn.org/2005/11/pdf/oped2-0511.pdf> [gesehen 21.11.2012].
90. Fost N. Steroid debate. We should accept performance-enhancing drugs in competitive sports. [http://www.youtube.com/watch?v=t8\\_7C9GA-2w](http://www.youtube.com/watch?v=t8_7C9GA-2w) [gesehen 21.11.2012].
91. Kanayama G, Cohane GH, Weiss RD, et al. Past anabolic-androgenic steroid use among men admitted for substance abuse treatment: an underrecognized problem? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 156–60.
92. Kanayama G, Boynes M, Hudson JI, et al. Anabolic steroid abuse among teenage girls: an illusory problem? *Drug Alcohol Depend* 2007; 88: 156–62.
93. Kutscher EC, Lund BC, Perry PJ. Anabolic steroids: a review for the clinician. *Sports Med* 2002; 32: 285–96.
94. Kanayama G, Pope HG, Cohane G, et al. Risk factors for anabolic-androgenic steroid use among weightlifters: a case-control study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 77–86.
95. Brower KJ, Catlin DH, Blow FC, et al. Clinical assessment and urine testing for anabolic-androgenic steroid abuse and dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991; 17: 161–71.
96. Ferenchick GS. Validity of self-report in identifying anabolic steroid use among weightlifters. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 554–6.
97. Pärssinen M, Kujala U, Vartiainen E, et al. Increased premature mortality of competitive powerlifters suspected to have used anabolic agents. *Int J Sports Med* 2000; 21: 225–7.
98. Berendonk B. Doping Dokumente. Von der Forschung zum Betrug. Springer, Berlin, 1991.
99. Hodges K, Hancock S, Currell K, et al. Pseudoephedrine enhances performance in 1500-m-runners. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 329–33.
100. Berry C, Wagner DR. Effect of pseudoephedrine on 800-m-run times of female collegiate track athletes. *Int J Sports Physiol Perform* 2012; 7: 237–41.
101. Bent S, Tiedt TN, Odden MC, et al. The relative safety of ephedra compared with other herbal products. *Ann Int Med* 2003; 138: 468–71.
102. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833–8.
103. „Dr. Snuggels“. DNP – Wundermittel oder gefährlicher Wahnsinn? 04.11.2005. <http://www.team-andro.com/dnp-dinitrophenol-bodybuilding.html> [gesehen 21.11.2012].
104. Gnjdic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 989–95.
105. N.N. Rutschbahn in den legalen Drogenumpf. *Der Spiegel* 1987; 37: 228–53.

## Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Raber

1985–1993 Studium der Humanmedizin an der Universität Wien. 2003 Habilitation in Innerer Medizin und Facharzt für Innere Medizin, 2005 Facharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel.



# Die verbesserte Lösung?

|   |
|---|
|   |
|   |
| N |
| D |
|   |
| S |
|   |
| A |
| T |
|   |
| N |
|   |
|   |
|   |

EINFACH

## ■ Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation Has No Effect on Conventional Cardiovascular Risk Factors: A Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled RCT

Wood AD. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–68.

### Abstract

**Context:** *Observational studies show an association between low vitamin D status assessed by circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular events and mortality. Data from randomized controlled trials are limited.*

**Objective:** *The aim of this study was to test whether daily doses of vitamin D<sub>3</sub> at 400 or 1000 IU/d for 1 yr affected conventional markers of cardiovascular disease (CVD) risk.*

**Design:** *We conducted a parallel-group, double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial. Randomization was computer generated. Participants and study investigators were blinded to intervention groupings throughout the trial.*

**Setting:** *The study was conducted at the Clinical Research Facility, University of Aberdeen, United Kingdom.*

**Participants:** *A total of 305 healthy postmenopausal women aged 60–70 yr were recruited for the study.*

**Intervention:** *Each woman received a daily capsule of 400 or 1000 IU vitamin D<sub>3</sub> or placebo randomly allocated.*

**Main Outcome Measures:** *Primary outcomes were serum lipid profile (total, high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein cholesterol; triglycerides; and apolipoproteins A-1 and B<sub>100</sub>), insulin resistance (homeostatic model assessment), inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein, IL-6, soluble intracellular adhesion molecule-1), and blood pressure.*

**Results:** *A total of 265 (87 %) participants completed all study visits. Small differences between groups for serum apolipoprotein B<sub>100</sub> change (repeated measures ANOVA;  $p = 0.04$ ; mean (sd),  $-1.0$  [10.0] mg/dl [400 IU];  $-1.0$  [10.0] mg/dl [1000 IU]; and  $+0.02$  [10.0] mg/dl [placebo]) were not considered clinically significant. Other systemic markers for CVD risk remained unchanged. There was significant seasonal variation in systolic and diastolic blood pressure independent of vitamin D dose ( $p < 0.001$ , linear mixed model). Mean (sd) reduction in systolic blood pressure from winter to summer was  $-6.6$  (10.8) mmHg.*

**Conclusions:** *Improving vitamin D status through dietary supplementation is unlikely to reduce CVD risk factors. Confounding of seasonality should be recognized and addressed in future studies of vitamin D.*

Zahlreiche Observationsstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen und dem Auftreten von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, wobei Konzentrationen  $< 10$ – $15$  ng/dl mit dem größten

Risiko für das Auftreten solcher Ereignisse verbunden waren. In Tierexperimenten und Zellkulturstudien konnten mehrere mögliche Mechanismen für etwaige, protektive kardiovaskuläre Effekte gezeigt werden, wie etwa die hemmende Wirkung von aktivem Vitamin D auf das Wachstum von glatten Muskelzellen und Gefäßverkalkungen, die negative Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie positive immunmodulierende Auswirkungen. Ebenfalls konnte sowohl für den Blutdruck als auch für Vitamin-D-Werte eine saisonale Variabilität mit hohen Vitamin-D-Konzentrationen und niedrigen Blutdruckwerten im Sommer und umgekehrter Konstellation in den Wintermonaten dokumentiert werden.

In einigen randomisierten kontrollierten Studien beim Menschen konnte durch Vitamin-D-Gabe teilweise eine günstige Veränderung auf Blutdruck, das Serum-Lipidprofil oder Zytokine gezeigt werden, während andere Studien diesbezüglich wenig oder keinen Effekt zeigten. Allerdings waren diese Studien größtenteils auf skelettale Endpunkte ausgerichtet und hatten nicht das primäre Ziel, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Endpunkte zu untersuchen.

In der hier vorgestellten, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden 3-armigen Parallelstudie wurde nun der Einfluss einer täglichen Supplementierung von 400 oder 1000 IU Vitamin D<sub>3</sub> bzw. Placebo untersucht. Die primäre Studienzielsetzung war, mögliche günstige Veränderungen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu dokumentieren.

Rekrutiert wurden 305 postmenopausale Frauen (64 Jahre, BMI  $26,7$  kg/m<sup>2</sup>) in Aberdeen, UK (57 °N), ohne Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Asthma, Malabsorption, Blutdruckwerten  $> 160/99$  mmHg oder aktuell bestehendem Nikotinabusus.

Um der saisonalen Blutdruckvariabilität Rechnung zu tragen, wurden sämtliche Teilnehmerinnen zu Jahresbeginn eingeschlossen und konsekutiv wiederholt in 2-Monats-Intervallen über 1 Jahr hin untersucht. In der Placebogruppe stieg die Vitamin-D-Konzentration von  $14$  ng/ml zu Jahresbeginn auf  $22$  ng/ml zu Ende des Sommers an, um im Winter wieder auf das Ausgangsniveau zurückzukehren. Im Vergleich dazu stieg die Vitamin-D-Konzentration in den Vitamin-D-supplementierten Gruppen von  $13$  auf  $26$  ng/ml (400 IU) bzw.  $30$  ng/ml (1000 IU) an und blieb auch in den Wintermonaten auf diesem Niveau.

In allen 3 Behandlungsgruppen kam es im Sommer zu einem vergleichbaren signifikanten Abfall der systolischen wie auch der diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich zum Ausgangsniveau (systolisch  $-6,6$  mmHg, diastolisch ca.  $-3$  mmHg). In den Wintermonaten stieg der Blutdruck nicht nur in der Placebogruppe bei abfallenden Vitamin-D-Werten wieder an, sondern auch in den beiden Vitamin-D-Substitutionsgruppen – dies trotz anhaltend stabil höherer Vitamin-D-Konzentrationen.

In der „Intention-to-treat“-Analyse gab es zum Zeitpunkt 12 Monate auch keinen Unterschied sämtliche, übrige kardiovaskuläre Risikofaktoren betreffend (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, APO A-1, APO B100, HOMA-IR, hsCRP, sICAM-1, IL-6). In einer „Per-protocol“-Analyse (repeated measures ANOVA) konnte als einzige statistisch signifikante, aber von den Autoren als klinisch nicht relevante Veränderung eine Abnahme von Serum-Apolipoprotein festgestellt werden.

In dieser methodisch sauber durchgeführten Studie zeigten sich kardiovaskuläre Risikofaktoren unbeeinflusst durch die Gabe von Vitamin D. Die nachgewiesene saisonale Blutdruckvariabilität trat unabhängig in Bezug auf gemessene Vitamin-D-Konzentrationen auf. Systematische Übersichtsarbeiten zum Einfluss einer Vitamin-D-Gabe auf das Blutdruckverhalten konnten bisher ebenfalls nicht konsistent eine günstige Beeinflussung dokumentieren. Allerdings liegen hier nur wenige Arbeiten mit zum Teil nur kleiner Anzahl von eingeschlossenen Patienten vor, sodass auch die Aussagen dieser Metaanalysen limitiert sind.

Studien, die als sekundären Endpunkt das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gemessen haben, konnten bisher keinen günstigen Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung dokumentieren. Studien, die primär darauf ausgerichtet sind, den Einfluss einer Vitamin-D-Gabe auf kardiovaskuläre Endpunkte zu untersuchen, werden zurzeit durchgeführt.

### Relevanz für die Praxis

Trotz der Assoziation von niedrigen Vitamin-D-Konzentrationen zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in zahlreichen Observationsstudien konnten Vitamin-D-Interventionsstudien bisher nicht konklusiv eine günstige Beeinflussung von kardiovaskulären Endpunkten oder Risikofaktoren demonstrieren. Die Ergebnisse großer aussagekräftiger Interventionsstudien, wie etwa der Vital-Studie, die den Einfluss einer täglichen Gabe von 2000 IU Vitamin D bei 20.000 Personen in Bezug auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen untersucht, sollten abgewartet werden, um gut fundierte Therapieempfehlungen für eine Vitamin-D-Supplementierung betreffend kardiovaskuläre Erkrankungen geben zu können.

## ■ High-Dose Vitamin D Supplementation in People with Prediabetes and Hypovitaminosis D

Davidson MB et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 260–6.

### Abstract

**Objective:** Low vitamin D levels predict the development of diabetes. This double-blind, randomized, control study in subjects with prediabetes and hypovitaminosis D evaluated whether high doses of vitamin D for 1 year affected insulin secretion, insulin sensitivity, and the development of diabetes.

**Research Design and Methods:** A total of 1551 subjects  $\geq 40$  years of age not known to have diabetes were screened with A1C levels. Subjects with A1C levels of 5.8–

6.9 % underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). Subjects with prediabetes and 25-OH vitamin D (25-OHD) levels  $< 30$  ng/mL were randomized to receive weekly placebo ( $n = 53$ ) or vitamin D ( $n = 56$ ) with doses based on body weight and baseline 25-OHD levels. OGTTs were performed 3, 6, 9, and 12 months later. Insulin secretion and sensitivity were measured, and the proportion of subjects developing diabetes was assessed.

**Results:** 25-OHD levels rapidly rose from 22 to nearly 70 ng/mL after vitamin D supplementation with a mean weekly dose of 88,865 IU. There were no differences between the placebo and vitamin D groups regarding fasting plasma glucose, 2-h glucose, or insulin secretion and sensitivity or in the percent developing diabetes or returning to normal glucose tolerance. No subjects experienced increased serum or urinary calcium levels. At 12 months, A1C levels were significantly slightly less (0.2 %) in the vitamin D group.

**Conclusions:** In individuals with prediabetes and hypovitaminosis D, doses of vitamin D supplementation designed to raise serum 25-OHD levels into the upper-normal range for 1 year had no effect on insulin secretion, insulin sensitivity, or the development of diabetes compared with placebo administration.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder gestörter Glukosetoleranz haben niedrigere 25-OH-Vitamin-D-Werte als Patienten ohne Störung des Glukosestoffwechsels. Zudem konnte in zahlreichen, aber nicht allen Studien gezeigt werden, dass höhere Vitamin-D-Spiegel mit einem geringeren Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind. Eine Kausalität kann von den vorliegenden Assoziationen natürlich nicht abgeleitet, sondern nur eine Hypothese formuliert werden. Randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien sind notwendig, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Entstehung von Diabetes mellitus zu beweisen.

In der hier vorgestellten Studie wurde der Einfluss einer Hochdosis-Vitamin-D-Gabe auf die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 mittels eines randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Designs untersucht. Die vorliegende Studie, die in Los Angeles, USA, durchgeführt wurde, rekrutierte latein- und afroamerikanische Patienten, also Populationen, bei denen ebenfalls niedrige Vitamin-D-Spiegel sowie eine erhöhte Risiko für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen.

Das Ziel war es, bei Patienten mit Prädiabetes die Vitamin-D-Konzentration durch wöchentliche p.o.-Gabe auf ein hohes Niveau (Ziel 65–90 ng/ml) zu heben und den Einfluss auf die Insulinsekretion und -sensitivität sowie Diabetes-Manifestationen zu untersuchen.

Personen (Alter  $> 40$  Jahre, Bauchumfang: Frauen  $> 89$  cm, Männer  $> 102$  cm; positive Familienanamnese für Diabetes, Gestationsdiabetes in der Eigenanamnese, Vorliegen einer Hypertonie) wurden initial mittels HbA<sub>1c</sub>-Messung bezüglich des Vorliegens eines Prädiabetes gescreent, wobei bei Vorliegen eines HbA<sub>1c</sub>-Werts zwischen 5,8 und 6,9 % in weiterer Folge ein 75-g oGTT zur Diagnosestellung eines Prädiabetes durchgeführt wurde.

Bei 154 von insgesamt 1551 initial gescreenten Personen konnte dadurch die Diagnose eines Prädiabetes gestellt werden. Bei 117 Patienten (52 Jahre, BMI 32,5 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 6,1 %, 67 % Frauen) lag gleichzeitig eine Hypovitaminose D (22 ng/ml) vor (definiert als 25-OH-Vitamin-D-Wert < 30 ng/ml), so dass diese letztendlich in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden.

Die verabreichten öligen Lösungen für die Vitamin-D<sub>3</sub>- bzw. Placebogruppe konnten weder optisch noch geschmacklich unterschieden werden. Die individuelle Titration der Vitamin-D<sub>3</sub>-Dosis zum Erreichen des Zielbereiches von 65–90 ng/ml erfolgte anhand der regelmäßig gemessenen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen durch den klinischen Pharmazeuten, der als einziger nicht verblindet war.

Während in der Placebogruppe die durchschnittlichen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen über 12 Monate im Bereich von 20 ng/dl stabil blieben, stiegen sie in der Vitamin-D-Gruppe, wie beabsichtigt, auf beinahe 70 ng/dl an. Dazu war eine Supplementierung von durchschnittlich 88.865 IU/Woche notwendig.

Wiederholte oGTTs zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 sowie 12 Monate zeigten keinen Unterschied bezüglich Nüchtern- sowie 2-h-Plasma-Glukosewerten zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Weder BMI noch Manifestationsraten eines Diabetes mellitus oder Remissionsraten des bestehenden Prädiabetes differierten. Sämtliche Tests betreffend Insulinsekretion (HOMA-B, Insulin AUC/Glukose AUC, Stummvoll 1<sup>st</sup> + 2<sup>nd</sup> Phase, IGI), Insulinsensitivität (Homa-IR, ISI) sowie Disposition Indices (ISS-2, IGI × 1/FPI) waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Einzig zum Zeitpunkt 12 Monate, nicht aber zu den Zeitpunkten 3, 6 oder 9 Monate, lag ein signifikant niedrigerer HbA<sub>1c</sub>-Wert in der Vitamin-D-Gruppe (6,0 %) im Vergleich zur Placebogruppe (6,2 %) vor.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse von Personen mit 25-OH-Vitamin-D-Werten < 20 ng/ml bei Einschluss zeigten ebenfalls keinen Effekt der Hochdosis-Vitamin-D-Gabe. Auf jeden Fall wurde durch die Hochdosis-Vitamin-D-Gabe keine Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie im Morgenharn erzeugt.

Die vorliegende Studie fügt sich ins Bild der bisher publizierten Interventionsstudien ein, in denen größtenteils kein Einfluss einer Vitamin-D-Gabe auf Insulinsekretion oder -sensitivität nachgewiesen werden konnte. Eine Literaturübersicht, die von den Autoren dieser Studie in einer Beilage zur Verfügung gestellt wird, untermauert dieses Faktum. Ebenfalls lie-

gen keine adäquat kontrollierten Behandlungsstudien vor, die eine Prävention von Diabetes Typ 2 durch Vitamin-D-Gabe belegen können oder die bei Patienten mit bereits manifestiertem Typ-2-Diabetes durch Vitamin-D-Gabe eine Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnten.

Eine Stärke der hier vorgestellten Studie ist die rigorose Titration in einen hohen 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationsbereich, da in früheren Studien das Fehlen eines günstigen Effektes oft auf eine unzureichende Dosierung von Vitamin D zurückgeführt wurde. Der möglichen Kritik, dass die Interventionsdauer zu kurz gewesen sei, halten die Autoren entgegen, dass innerhalb dieses Zeitraums in großen kontrollierten Diabetes-Präventionsprogrammen durch Lifestyle-Maßnahmen oder medikamentöse Ansätze (z. B. Metformin) bereits positive Effekte nachweisbar waren.

Die Autoren schließen ihre Diskussion mit einem Zitat von Thomas Huxley (1825–1895): „*The great tragedy of science – the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact.*“

#### Relevanz für die Praxis

Auch wenn Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder gestörter Glukosetoleranz niedrigere 25-OH-Vitamin-D-Werte haben – eine Kausalität konnte in Interventionsstudien bisher nicht ausreichend belegt werden. Der Hypothese, dass die Hypovitaminose D „die Henne“ und der Diabetes mellitus Typ 2 das „Ei“ ist, kann leicht entgegengehalten werden, dass das fettlösliche Vitamin D bei größtenteils adipösen Typ-2-Diabetikern ausreichend Speicherplatz findet und somit der Umkehrschluss viel wahrscheinlicher ist, falls denn hier überhaupt eine kausale Beziehung vorliegt.

In der ohnehin komplexen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit zahlreichen, belegten, effektiven Interventionen gibt es folglich bis zum klaren Beweis eines Nutzens für Patienten keine klare Indikation für eine zusätzliche Vitamin-D-Gabe zur glykämischen Kontrolle.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Johannes Plank  
Abteilung für Innere Medizin  
Krankenhaus der Elisabethinen  
A-8020 Graz  
Elisabethinergasse 14  
E-Mail:  
johannes.plank@elisabethinen.at



# Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

## 1. Allgemeines

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

## 2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

### Zeitschriften:

1. Jungwirth A, Esterbauer B. Diagnose und Therapie der erektilen Dysfunktion. J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (4): 21–5.

### Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

## 3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als \*.jpg, \*.tif oder \*.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als \*.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als \*.jpg, \*.tif oder \*.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweispfeilen gekennzeichnet sein.

## 4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

## 5. Korrekturfahren

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

## 6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

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

# Peptid Tyrosin-Tyrosin

G. Vila

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

## ■ Struktur, Freisetzung und Rezeptoren

Das Peptid Tyrosin-Tyrosin (PYY) wird primär von entero-endokrinen L-Zellen des Gastrointestinaltraktes sezerniert, besteht aus 36 Aminosäuren und gehört strukturell zur Familie der pankreatischen Polypeptide (Tab. 1) [1–4]. PYY wurde erstmals 1980 aus Rattenextrakten isoliert [1]. Der Name leitet sich aus dem Vorhandensein eines Tyrosins (Aminosäure-Code Y) an beiden Peptid-Termini ab. PYY wird durch das Enzym Dipeptyl-Peptidase IV abgespalten. Dadurch entsteht PYY<sub>3–36</sub>, das pharmakologisch aktivere Peptid und die dominante Form des zirkulierenden PYY.

Wie andere gastrointestinale Peptide wird auch PYY in starker Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme sezerniert. Alle

Makronutrienten führen zu einer Steigerung der PYY-Plasmaspiegel innerhalb von 15 Minuten. Dieser Anstieg ist nicht nur proportional zur Kalorienmenge, sondern hängt auch von der Nahrungszusammensetzung ab: Fettreiche Diäten erhöhen PYY deutlicher als isokalorische fettarme Diäten [2, 5]. Die mahlzeitenabhängige Sekretion von PYY beginnt schon, bevor die Nährstoffe in Kontakt mit den L-Zellen des distalen Darms kommen, und wird durch indirekte humorale und neurale Mechanismen vermittelt. Die wichtigsten davon sind vagale cholinerge Fasern und Gallensäuren, die nicht nur während Mahlzeiten, sondern auch nahrungsunabhängig die PYY-Sekretion stimulieren können (Abb. 1) [6, 7]. Der PYY-Plasmaspiegel erreicht sein Maximum ca. 90 Minuten nach der Nahrungsaufnahme und bleibt während 6 Stunden erhöht.

**Tabelle 1:** PYY-Konzentration in unterschiedlichen Ebenen des Gastrointestinaltraktes (pmol/g Gewebe).

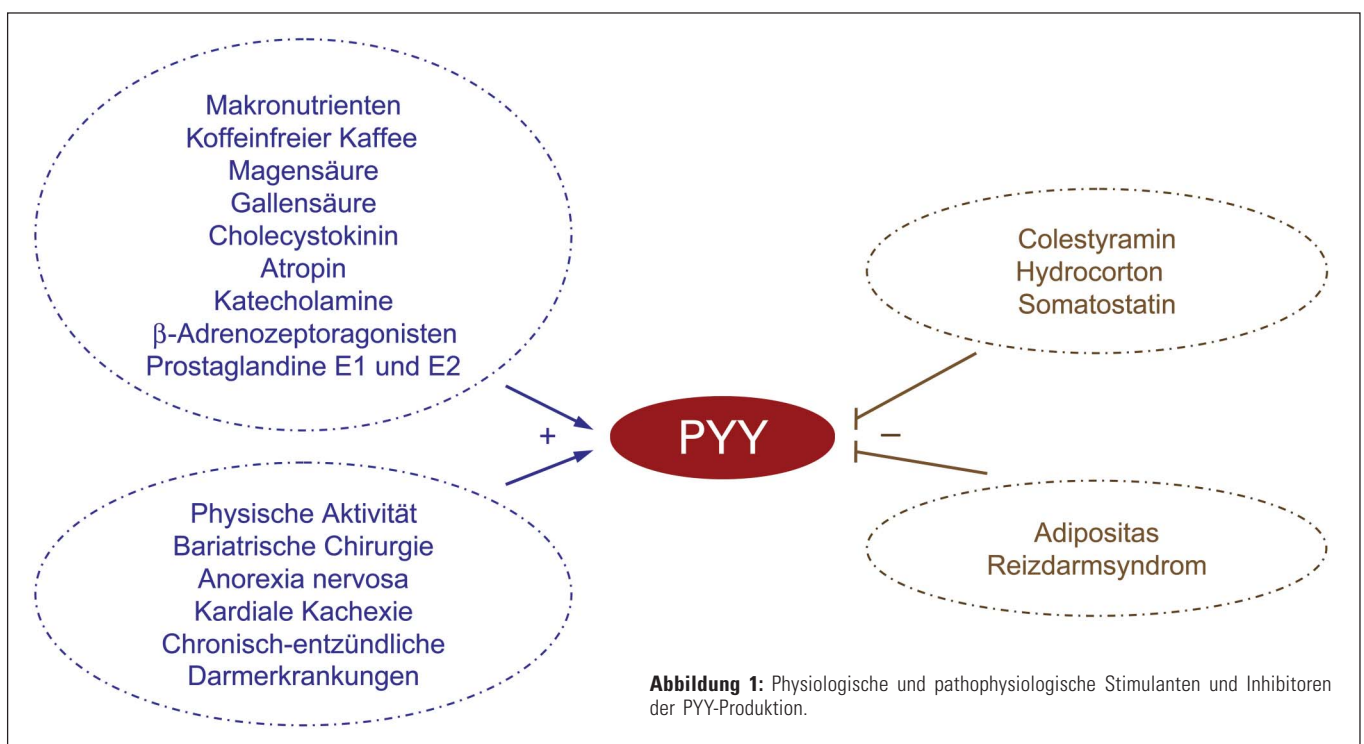
| Lokalisation | Mensch [2] | Ratte [3] | Hund [4] |
|--------------|------------|-----------|----------|
| Pankreas     | n. u.      | 68–270    | n. u.    |
| Magen        | < 1        | n. u.     | < 1      |
| Duodenum     | 5,7        | < 12      | < 10     |
| Jejunum      | 4,7        | < 30      | 6–83     |
| Ileum        | 84         | 68–378    | 196–668  |
| Kolon        | 82–196     | 710–1312  | 605–855  |
| Rektum       | 480        | n. u.     | 167      |

n. u.: nicht untersucht

PYY<sub>1–36</sub> entfaltet seine Wirkung durch Bindung an verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> und Y<sub>5</sub> [8]. PYY<sub>3–36</sub> ist ein spezifischer Agonist der Y<sub>2</sub>-Rezeptoren und zeigt eine schwache Affinität für die Y<sub>1</sub>- und Y<sub>5</sub>-Rezeptoren.

## ■ PYY und Appetitregulation

PYY ist ein Sättigungssignal und gehört pathophysiologisch zur Darm-Hirn-Achse. Die exogene Verabreichung von aktivem PYY führt zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme sowohl bei Ratten als auch bei Menschen [9, 10]. Nach intravenöser Gabe von 0,8 pmol/kg pro Minute PYY<sub>3–36</sub> während



90 Minuten konsumierten gesunde Probanden  $\frac{1}{3}$  weniger Kalorien in einem *Ad-libitum*-Buffet als nach Placebo. Der appetithemmende Effekt von PYY ist auch bei Patienten mit Adipositas vorhanden [10]. PYY erreicht diese Wirkung durch Regulierung verschiedener Ebenen des Hungernetzwerkes. Im Tiermodell beeinflusst das intraperitoneal verabreichte PYY<sub>3-36</sub> den Nucleus arcuatus, aktiviert anorexigene POMC/ $\alpha$ -MSH-Neuronen und inhibiert orexigene NPY-Neuronen [9]. Neben diesem homöostatischen Effekt auf den Hypothalamus reguliert PYY auch hedonische Komponenten der Appetitregulation durch Steigerung der Hirnaktivität in Belohnungszentren, wie z. B. im orbitofrontalen Kortex [11].

Die zentralen Wirkungen von PYY werden sowohl direkt durch Bindung an die Gehirnzereptoren als auch indirekt über die Nervenbahnen vermittelt. Der Nucleus arcuatus liegt nahe an der medianen Eminenz, wo periphere Hormone durch die lückenhafte Blut-Hirn-Schranke leichter in das zentrale Nervensystem penetrieren. Der Y<sub>2</sub>-Rezeptor ist sowohl für die direkten als auch für die Vagus-medierten zentralen Effekte von PYY<sub>3-36</sub> zuständig [9, 12]. PYY<sub>1-36</sub> wirkt hingegen weniger appetithemmend in Tiermodellen und gar nicht bei Menschen [13].

## ■ PYY und Energiehomöostase

Parallel zum kurzfristigen postprandialen Effekt auf die Appetitregulation moduliert PYY langfristig auch die Energiehomöostase. PYY-Knockout-Mäuse weisen eine Zunahme des subkutanen und viszeralen Fettgewebes auf [13]. Zahlreiche Studien bestätigen eine negative Korrelation zwischen PYY und Adipositasmarkern in Menschen. Hervorzuheben ist die Dämpfung des nahrungsinduzierten PYY-Anstiegs bei Patienten mit Adipositas sowie die erhöhten PYY-Plasmaspiegel bei Patienten mit Anorexia nervosa [13]. PYY erhöht die Lipolyse und Thermogenese [14]. Der rasche Gewichtsverlust nach bariatrischen Operationen ist mit erhöhten basalen und postprandialen PYY-Konzentrationen assoziiert [13].

## ■ PYY und die Aktivität des Gastrointestinaltraktes

PYY hemmt die Magenmotilität und Sekretion und verzögert somit die Magenentleerung. Darüber hinaus vermindert PYY die Sekretin- und Cholecystokinin-stimulierte pankreatische Sekretion.

## ■ Zusammenfassung und klinische Relevanz

PYY ist ein aus dem Darm sezerniertes Sättigungshormon, welches in der Appetitregulation und Energiehomöostase eine bedeutende Rolle spielt. Bei Patienten mit Adipositas wirkt PYY appetithemmend und induziert keine Resistenz. Aus diesem Grund wurden Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten eines der wichtigsten pharmakologischen Ziele in der Adipositasforschung und sind Gegenstand zahlreicher translationaler und klinischer Studien [15].

### Literatur:

1. Tatemoto K, Mutt V. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature* 1980; 285: 417–8.
2. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89: 1070–7.
3. Lundberg JM, Tatemoto K, Terenius L, et al. Localization of peptide YY (PYY) in gastrointestinal endocrine cells and effects on intestinal blood flow and motility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4471–5.
4. Greeley GH Jr, Jeng YJ, Gomez G, et al. Evidence for regulation of peptide-YY release by the proximal gut. *Endocrinology* 1989; 124: 1438–43.
5. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, et al. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4052–5.
6. Adrian TE, Gariballa S, Parekh KA, et al. Rectal taurocholate increases L cell and insulin secretion, and decreases blood glucose and food intake in obese type 2 diabetic volunteers. *Diabetologia* 2012; 55: 2343–7.
7. Maier C, Riedl M, Vila G, et al. Cholinergic regulation of ghrelin and PYY release may be impaired in obesity. *Diabetes* 2008; 57: 2332–40.
8. Keire DA, Bowers CW, Solomon TE, et al. Structure and receptor binding of PYY analogs. *Peptides* 2002; 23: 305–21.
9. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650–4.
10. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941–8.
11. Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts behaviour in human. *Nature* 2007; 450: 106–9.
12. Koda S, Date Y, Murakami N, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005; 146: 2369–75.
13. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 120–8.
14. Sloth B, Holst JJ, Flint A, et al. Effects of PYY1-36 and PYY 3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1062–E1068.
15. Zac-Varghese S, De Silva A, Bloom SR. Translational studies on PYY as a novel target in obesity. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 582–5.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Greisa Vila

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: greisa.vila@meduniwien.ac.at

# Kurzfassung der ESCP-Guidelines: Clinical Guidelines to Osteoporosis in Men

P. M. Bernecker

Aus dem Geriatriezentrum und Pflegewohnhaus mit sozialmedizinischer Betreuung Leopoldstadt, Wien

## ■ Einleitung

Im Juni 2012 hat die Endocrine Society klinische Leitlinien zur Osteoporose des Mannes veröffentlicht [1]. Die Leitlinien wurden von einem Expertenteam zusammengestellt, die jeweilige Evidenzlage dazu nach dem GRADE-System gewichtet ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)).

In den USA sind immerhin ca. 20 % der Patienten mit Osteoporose Männer, 30–40 % aller osteoporotischen Frakturen erleiden Männer, das lebenslange Risiko für eine osteoporotische Fraktur liegt bei Männern > 50 Jahre zwischen 13 und 30 %. Die Mortalität für Hüftfrakturen ist bei Männern 2–3× höher als bei Frauen. Leider sind vor allem therapeutische Studien bei der männlichen Osteoporose mit dem Endpunkt Fraktur so gut wie nicht vorhanden, sodass aus ähnlichen Änderungen von Knochendichte („bone mineral density“ [BMD]), biochemischen Knochenstoffwechselmarkern und Trendbeobachtungen der Frakturhäufigkeit auf eine ähnliche therapeutische Effizienz der Osteoporosemedikamente ge-

schlossen wird, ohne jedoch dafür tatsächlich einen wissenschaftlichen Beweis vorliegen zu haben.

Männer sind also die „Underdogs“ im Hinblick auf diese Erkrankung und die Evidenz ist wesentlich lückenhafter und geringer ausgeprägt als bei der postmenopausalen Osteoporose. Gerade im Hinblick auf das Faktum, dass die Erkrankung bei Männern deutlich schwerer und häufiger tödlich als bei Frauen verläuft, ist es dringend geboten, das Bewusstsein und die „Awareness“ gegenüber der Osteoporose des Mannes bei Ärzten, aber auch bei der Bevölkerung insgesamt deutlich zu steigern.

## ■ Risikofaktoren

Tabelle 1 zeigt die in den Guidelines angeführten wichtigsten Risikofaktoren. Darüber hinaus kann aber auch klar gesehen werden, wie wenig Datenmaterial zu den einzelnen Risikofaktoren tatsächlich zur Verfügung steht. Mobilitätseinschränkungen und Stürze scheinen bei Männern mit einem deutlich höheren Risiko vergesellschaftet zu sein als eine positive Familienanamnese; Demenz zeigte einen Trend zur Risikoerhöhung, jedoch wurde statistisch eine Signifikanz nicht erreicht (nicht in der Tabelle angeführt;  $p < 0,07$ ). Hypogonadismus ist nach wie vor ein starkes Risiko und auch die pharmakologische Hormonablation etwa beim Prostatakarzinom ist mit einer deutlich erhöhten Frakturinzidenz verbunden.

Tabelle 1 ist im Hinblick auf eine anamnestiche Risikoerfassung bei Männern sehr hilfreich und sollte in Frage- bzw. Anamnesebögen entsprechend integriert werden.

Bei Männern mit  $\geq 1$  Risikofaktor empfiehlt die Endocrine Society eine Knochendichtemessung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) der Wirbelsäule und der Hüfte; sollten diese beiden Messorte nicht für valide Messungen zur Verfügung stehen, wird der Messort am distalen Radiusdrittel empfohlen.

Ein Alter von 70 Jahren ist ein ausreichender Risikofaktor, es müssen für die Indikation zur DXA keine weiteren Faktoren präsent sein – diese Aussage findet sich auch in den „Arznei und Vernunft“-Guidelines der österreichischen Sozialversicherung aus dem Jahre 2006 und hat sich bisher nicht geändert; dies heißt, eine Routineabklärung aller Männer > 70 Jahre mittels DXA wird von der Krankenversicherung bezahlt. Hier sei der Hinweis gestattet, dass Österreich in dieser Hinsicht eine Vorreiterrolle auch in Europa eingenommen hat. Die Guidelines der Endocrine Society weisen aber besonders auf die Wichtigkeit hin, bei Männern > 50 Jahre mit einer Fraktur nach inadäquatem Trauma eine diagnostische Ab-

**Tabelle 1:** Risikofaktoren für Osteoporose bei Männern. Nach [1].

| Risikofaktor                                       | Relatives Risiko (CI) | p    | Studien (n) |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------|-------------|
| <b>Risikoerhöhung</b>                              |                       |      |             |
| Alter gesamt                                       | 1,12 (1,07–1,18)      | 0,00 | 11          |
| > 70 Jahre                                         | 1,52 (1,11–2,08)      | 0,01 | 5           |
| Präexistente Fraktur                               | 2,08 (1,57–2,77)      | 0,00 | 9           |
| Sturzanamnese (letztes Jahr)                       | 2,11 (1,44–3,10)      | 0,00 | 7           |
| Osteoporotische Fraktur bei Eltern                 | 1,30 (1,00–1,69)      | 0,05 | 2           |
| Hypogonadismus gesamt                              | 1,76 (1,37–2,26)      | 0,00 | 8           |
| Hypogonadismus (pharmakologische Androgenblockade) | 1,53 (1,19–1,96)      | 0,00 | 4           |
| Chronische Kortison-Medikation                     | 1,29 (1,03–1,61)      | 0,03 | 8           |
| Alkohol täglich bzw. 10 Drinks/Woche               | 1,28 (1,08–1,53)      | 0,01 | 22          |
| Rauchen (gegenwärtig)                              | 1,49 (1,29–1,72)      | 0,00 | 27          |
| Schlaganfall in Anamnese                           | 3,73 (1,75–7,92)      | 0,00 | 4           |
| Diabetes mellitus                                  | 1,57 (1,14–2,15)      | 0,01 | 8           |
| <b>Risikominderung</b>                             |                       |      |             |
| Nierenstein in Anamnese                            | 0,53 (0,35–0,80)      | 0,00 | 2           |
| Black vs. Caucasian                                | 0,69 (0,57–0,85)      | 0,00 | 3           |
| BMI (höher vs. niedriger)                          | 0,89 (0,83–0,96)      | 0,00 | 23          |

CI: 95%-Konfidenzintervall

klärung einzuleiten, da die idiopathische Osteoporose des Mannes typischerweise bereits in einer frühen Phase zwischen 50 und 65 Jahren zu Frakturen führt; ebenso wird für Männer mit bekanntem Hypogonadismus, Hyperthyreose, COPD, Kortison- oder GnRH-Antagonisten-Medikation, Alkoholikern, exzessiven Rauchern und bei Vorliegen sonstiger Gründe für eine sekundäre Osteoporose eine diagnostische Abklärung inklusive DXA empfohlen.

## Scores

Neben der Knochendichtemessung zur Risikoabschätzung wird auch die Verwendung von Frakturrisikoscores (FRAX [[www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)] oder das Nomogramm von Garvan [[www.fractureriskcalculator.com](http://www.fractureriskcalculator.com)]) empfohlen. Allerdings stellen die Guidelines fest, dass das Frakturrisiko für Männer durch FRAX eher unterschätzt wird; dazu sind weitere Frakturrisikoscores, die teilweise auch ohne BMD-Werte auskommen, publiziert bzw. in Vorbereitung (Q-fracture score [[www.qfracture.org](http://www.qfracture.org)] oder DVO-Score). Wozu so viele unterschiedliche Scores berechnet und angeboten werden, entzieht sich der Kenntnis des Autors dieses Artikels. Fest steht, dass die „Checklisten- und Scoremedizin“ zumindest bei der männlichen Osteoporose schon aufgrund der wenigen Basisdaten vorerst nicht einsetzbar ist und die Entscheidung zur Therapie nach wie vor auch der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes obliegt. Ob dies einen Vor- oder Nachteil darstellt, würde den Rahmen dieser kleinen Übersicht sprengen.

## Anamnese

In den Guidelines wird zu einer kompletten Anamneseerhebung und physikalischen Untersuchung geraten – 2 Vorgänge, die eigentlich selbstverständlich sein sollten, aber gegenüber den Checklisten in der Medizin an Boden verlieren. Bei der Anamnese sei auf das Abfragen der Risikofaktoren nochmals hingewiesen. Erstmals wird auch dem Phänomen der Kieferosteonekrose bei Bisphosphonattherapie Rechnung getragen und eine dentale Untersuchung vor Therapie empfohlen.

Ebenso sollte eine ausführliche Laboruntersuchung zum Ausschluss der beim Mann häufigen sekundären Osteoporose durchgeführt werden. Die Empfehlungen sind hier als Minimalprogramm gehalten; weitere diagnostische Laboruntersuchungen können sich aus Anamnese und klinischen Aspekten natürlich jederzeit ergeben. Eine Auflistung der Parameter ist in Tabelle 2 abzulesen.

Die Guidelines verfahren in Bezug auf die radiologische Diagnostik etwas anders als in Österreich üblich; bei niedriger Knochendichte wird mittels DXA eine vertebrale Frakturanalyse („vertebral fracture assessment“ [VFA]) empfohlen. Die meisten der modernen DXA-Geräte verfügen über solche Zusatzprogramme, mit denen im lateralen Strahlengang Höhenerniedrigungen in den Wirbelkörpern vermessen werden können. Denselben Zweck erfüllt natürlich eine konventionelle seitliche Röntgenaufnahme von Brust- und Lendenwirbelsäule, doch ist die DXA-basierte Methode in den amerikanischen Leitlinien aus Strahlenschutzgründen an erster Stelle geführt.

## Allgemeine Maßnahmen bei Osteoporose (-risiko)

Bei allen Männern mit bestehender Osteoporose oder einem Risiko empfiehlt die Endocrine Society eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000–2000 mg, idealerweise durch die normale Ernährung, bei nicht ausreichender diätetischer Zufuhr auch mittels Substitution. Den Hintergrund dieser Empfehlung bilden zahlreiche Studien zum Effekt von Kalziumsubstitution auf BMD und Frakturrisiko; bei älteren Männern wurden Verbesserungen der BMD und der Knochenmikrostruktur unter Kalzium-/Vitamin-D-Supplementierungen gezeigt; die bei älteren Frauen beobachtete Frakturreduktion durch Kalzium-/Vitamin-D-Gabe wurde bei Männern nicht erforscht. Ebenso ist die von Bolland et al. erhobene Behauptung, Kalziumsubstitution würde das Myokardinfarktrisiko erhöhen, bei Männern bisher nicht gezeigt oder festgestellt worden. Allerdings soll hier angemerkt werden, dass auch Bollands Daten auf sehr dünnen Beinen stehen – handelt es sich doch überwiegend um Metaanalysen von Studien, die für diesen Endpunkt gar keine statistische Power aufwiesen, wie auch um die kontroverse Datensammlungs- und -verifizierungsmethode in seiner Publikation. Hier sind die Diskussionen weiter am Laufen, aber bisher wurden die Behauptungen eher angezweifelt – dennoch ist aus der Empfehlung, die Kalziumzufuhr über die Nahrung ausreichend abzudecken, bevor substituiert wird, eine gewisse – in den USA aufgrund hoher potenzieller Klagerisiken auch verständliche – Vorsicht abzulesen.

Anders verhält es sich für Vitamin D: Hier liegen Daten vor, wonach ein Mangel mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen vergesellschaftet ist. Der Konflikt über einen „Normalwert“ des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels wird in der Leitlinie diskutiert, generell liegen die Empfehlungen heute zwischen einem Minimum von 20–30 ng/ml, wobei das Institute of Medicine (IOM) die niedrigeren Serumspiegel für ausreichend erachtet; mit dem Hinweis, dass die IOM-Empfehlungen letztendlich für gesunde Menschen gelten, empfiehlt die Endocrine Society bei Männern mit bestehender Osteoporose oder Risiko und Serumspiegeln von 25-OH-Vitamin D < 30 ng/ml eine Substitution von Vitamin D<sub>3</sub> mit 1000–2000 IE/

**Tabelle 2:** Empfohlene und erweiterte Laboruntersuchungen („Minimalprogramm“)

| Allgemein empfohlen                     | Bei klinischer Indikation           | Abklärung in Richtung     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Kalzium                                 | Freies Testosteron (SHBG)           | Maskierter Hypogonadismus |
| Phosphat                                | Elektrophorese ( $\lambda/\kappa$ ) | Myelom                    |
| Kreatinin (GFR)                         | Serum /Harn                         | Hyperthyreose             |
| Alkalische Phosphatase                  | Schilddrüsenfunktion                | Zöliakie                  |
| Leberfunktion (GOT, GPT)                | Gewebe-Transglutaminase-AK (tTg-AK) | Hyperparathyroidismus     |
| Blutbild/Differenzialblutbild           | PTH                                 |                           |
| 25-OH-Vitamin D                         |                                     |                           |
| Gesamt-Testosteron                      |                                     |                           |
| 24-h-Harn-Kalzium (+ Kreatinin/Natrium) |                                     |                           |

Tag, um Spiegel  $> 30$  ng/ml zu erreichen. Auch in Österreich werden generell bei Osteoporoserisiko und bestehender Erkrankung ähnliche Dosen empfohlen.

Da der Knochen dem Wolff'schen Gesetz folgt und unter Belastung an Festigkeit zunimmt, werden Risikopatienten aufgefordert, mindestens 3–4× pro Woche für jeweils 30–40 Minuten Übungen mit Gewichtsbelastung (etwa Hanteln) durchzuführen.

Ebenso nachvollziehbar ist die Forderung nach Alkohol- und Nikotinverzicht bei Männern mit Osteoporoserisiko. Alle diese Empfehlungen sind in Österreich ebenfalls niedergelegt.

## ■ Therapie der Osteoporose des Mannes

Wie schon erwähnt, ist die Evidenzlage für Interventionen und besonders bei Daten zur Frakturverhinderung bei Männern schlecht (Frakturdaten zu Zoledronsäure wurden erst nach diesen Leitlinien im Herbst 2012 publiziert und sind daher nicht in den Guidelines erwähnt); die ausgesprochenen Empfehlungen sind daher im Sinne der Evidenz bestenfalls zwischen ++ und +++ anzusiedeln; daher darf nicht verwundern, dass immer in Analogie zur postmenopausalen Osteoporose vorgegangen wird.

Eine Therapieeinleitung wird bei allen männlichen Patienten mit folgenden Kriterien empfohlen:

- Männer mit vorangegangenen vertebralen oder Hüftfrakturen ohne adäquates Trauma
- Männer mit einem T-Score  $< 2,5$  an Wirbelsäule, Schenkelhals oder „total hip“ (DXA)
- Männer mit langdauernder Glukokortikoidtherapie entsprechend den Empfehlungen der American Society of Rheumatology von 2010 ([www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/GIOP\\_Guidelines\\_Nov\\_2010.pdf](http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/GIOP_Guidelines_Nov_2010.pdf))
- Männer mit einem T-Score zwischen  $-1,0$  und  $-2,5$  (Osteopenie), die im FRAX-Score ein 10-Jahres-Frakturnisiko  $\geq 20$  % aufweisen oder wenn das isoliert gerechnete Hüftfrakturnisiko bei  $\geq 3$  % liegt. Diese Empfehlungen gelten explizit nur für die USA, andere Länder können andere Grenzen bei FRAX empfehlen. Für Österreich können diese Empfehlungen aber durchaus auch als valide betrachtet werden, sie entsprechen den gelebten Usancen der Osteoporoseexperten, auch wenn sie in die „Leitlinien“ der Sozialversicherung noch nicht Einzug gehalten haben.

Für bestimmte Patientengruppen wurden noch nähere Empfehlungen definiert:

- Hypogonadale Männer mit hohem Frakturnisiko:  
Männer, die ein hohes Frakturnisiko aufweisen und bereits eine Androgensubstitution erhalten, sollten dennoch zusätzlich mit einem Osteoporosemedikament mit nachgewiesener Antifraktureigenschaft behandelt werden.  
Eine Androgensubstitution für Männer anstelle einer knochenspezifischen Therapie wird nur für Patienten mit einem nur grenzwertig hohen Risiko und Serum-Testosteron  $< 200$  ng/dl (wiederholte Messungen) empfohlen, wenn gleichzeitig Symptome eines Hypogonadismus vorliegen (Libidoverlust, Fatigue, Verlust der Körperbehaarung, „hot flushes“ etc.) oder wenn eine organische Ursache

wie Störungen des Hypothalamus, der Hypophyse oder der Testes vorliegen – also nicht bei altersassoziiert niedrigen Testosteronwerten ohne Symptomatik. Auch wird festgehalten, dass nach 6 Monaten eine Therapieevaluation stattfinden und bei Weiterbestehen der Beschwerden eine differente Therapie erwogen werden sollte. Was die Leitlinien nicht enthalten, aber selbstverständlich sein sollte, ist eine engmaschige urologische Überwachung bei Patienten mit Testosteronsubstitution.

Bei Patienten mit Serum-Testosteronspiegeln  $< 200$  ng/dl bei wiederholten Messungen mit einer Kontraindikation gegen zugelassene osteoporosespezifische Arzneimittel wird ebenfalls eine Testosteronsubstitution empfohlen.

Diese Empfehlungen reflektieren einerseits wiederum die unsichere Datenlage über die Nutzen-Risiko-Relation einer Androgensubstitution, insbesondere bei der altersassoziierten partiellen Androgendefizienz. Wiederum sind US-amerikanische Leitlinien hier lieber auf der sicheren Seite; in Österreich wird die Androgensubstitution noch etwas kritischer gesehen.

- Unbestritten dagegen ist die Therapie von Männern mit Androgendepletion bzw. -blockade nach Prostatakarzinom. Diese Patientengruppe weist ein klar erhöhtes Frakturnisiko auf, sollte sehr genau evaluiert werden und frühzeitig eine Osteoporosetherapie erhalten.

## ■ Medikation

Mit welchem der zugelassenen Therapeutika letztendlich eine Frakturdektion erreicht werden soll, lassen die Autoren der Guidelines offen. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie waren in den USA bzw. in Europa zur Behandlung der männlichen Osteoporose folgende Substanzen zugelassen:

- Alendronat
- Risedronat
- Zoledronsäure
- Teriparatid (nicht nach Radiotherapie)
- Außerdem ist Denosumab bei Männern unter Androgenblockade nach Prostatakarzinom zugelassen.

Nach Publikation der Leitlinie wurde in Europa die Zulassung von Strontiumranelat auf die Osteoporose des Mannes ausgedehnt.

Die Auswahl des geeigneten Medikamentes bleibt der Abschätzung des Arztes hinsichtlich individueller Faktoren, Schweregrades der Osteoporose, Kosten, Compliance und Akzeptanz überlassen.

Keine Angaben macht die Leitlinie zur optimalen Behandlungsdauer etwa mit Bisphosphonaten. Die Problematik hinsichtlich atypischer Femurfrakturen und Kieferosteonekrosen wird selbstverständlich erwähnt, eine klare Aussage dazu kann im Bereich der männlichen Osteoporose jedoch überhaupt nicht getroffen werden, da nahezu alle Daten dazu entweder von Tumorpatienten oder weiblichen Osteoporosepatienten stammen. Nichtsdestoweniger sollte auch nach Meinung österreichischer Osteoporosespezialisten nach 5 Jahren Bisphosphonatgabe eine Überlegung hinsichtlich Beendigung oder Unterbrechung der Therapie erfolgen.

## ■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Leitlinie der amerikanischen Endocrine Society eine praktisch gut nutzbare Hilfe bei Diagnostik und Therapie der männlichen Osteoporose. Es geht allerdings auch wieder klar hervor, wie benachteiligt Männer im Hinblick auf diese Erkrankung sind; weder sind gute Evidenzen für wirksame Diagnostikalgorithmien noch solche für effiziente Frakturverhinderung durch adäquate Therapie wirklich vorhanden, die Evidenzgrade sind und bleiben eher schlecht.

Wichtiger aber als die Evidenzen ist die Schaffung eines Bewusstseins für die Osteoporose des Mannes bei den betroffenen Patienten und den behandelnden Ärzten. Immer wieder werden notwendige diagnostische Schritte nicht unternommen, da bei vielen Kollegen das alte Vorurteil, es handle sich bei der Osteoporose um eine reine Frauenkrankheit, noch immer persistiert. Der „Vater“ der österreichischen Osteologie, Hans Jessorer, war als Assistenz- und Oberarzt an der 1. Medizinischen Universitätsklinik in Wien tätig. Deren damaliger Leiter, Ernst Lauda, selbst ein Spezialist der Gastroente-

rologie und Kortisontherapie, belächelte nach Jessorers Erzählungen stets die Beschäftigung mit dieser „unheilbaren Alterskrankheit der Frau“ – so lange, bis Lauda selbst an Osteoporose erkrankte. Mögen wir aus dieser Geschichte lernen und Männern im Bereich der Osteoporose endlich auch jene Aufmerksamkeit schenken, die dringend nötig ist. Dazu sind die Guidelines der Endocrine Society ein gutes, praxisorientiertes und einfaches Mittel.

### Literatur:

1. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al.; Endocrine Society. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guide-

line. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1802–22. <http://www.endo-society.org/guidelines/upload/FINAL-Osteoporosis-in-Men-Guideline.pdf> [gesehen 21.01.2013].

### Korrespondenzadresse:

*Prim. Dr. med. Peter Bernecker*  
Geriatrizentrum und Pflegewohnhaus mit sozialmedizinischer Betreuung Leopoldstadt  
A-1020 Wien, Engerthstraße 154  
E-Mail: [peter.bernecker@wienkav.at](mailto:peter.bernecker@wienkav.at)

### 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, Wien  
P. Pietschmann, Wien

S. Schwarz, Innsbruck  
G. Wolf, Graz

## Impressum

### Herausgeber/Chefredaktion:

**Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig**  
Schilddrüsen | Endokrinologie |  
Osteoporose Institut Dobnig GmbH  
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10  
Tel. 0316/831 876  
Fax 0316/831 876-13  
E-Mail:  
[office@hormoninstitut-dobnig.at](mailto:office@hormoninstitut-dobnig.at)  
Internet: [www.hormoninstitut-dobnig.at](http://www.hormoninstitut-dobnig.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](mailto: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](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

### Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH  
Mag. I. Schinnerl

### Produktion:

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

### Druck:

Bernsteiner Print Company GmbH  
A-1220 Wien, Rautenweg 10

**Verlagsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 4x 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 Ab-

bildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetonverfahren 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.

# Klinische Studien/Klinische Praxis

## Selen: Spurenelement mit Potenzial

Patienten mit Autoimmunthyreoiditis (AIT) haben oft sehr niedrige Selenspiegel. Klinische Studien zeigen, dass sich eine zusätzliche Seleneinnahme positiv auf den Erkrankungsverlauf auswirkt: Die Antikörpertiter werden reduziert und die Entzündung gemindert. Durch Selengabe bzw. Ausgleich eines Selenmangels können die mittels NF- $\kappa$ B-Aktivierung im Übermaß produzierten proinflammatorischen Zytokine, Interleukine, Prostaglandine und Leukotriene wieder reduziert werden.

Professor Dr. Roland Gärtner, München, konnte nachweisen [1], dass die Einnahme von Selen zum einen die Zahl gewebezerstörender Antikörper reduziert, zum anderen die Funktion der Schilddrüse und das Wohlbefinden der Patienten verbessert (Abb. 1). Die tägliche Zufuhr von 200  $\mu$ g Selen (Selenase® 100 Mikrogramm/2-ml-Lösung zum Einnehmen, 2 Trinkampullen pro Tag) über 3 Monate führte bei Patienten mit einer manifesten Immunthyreoiditis zu einer signifikanten Abnahme der TPO-Antikörper um 36 %, bei Patienten mit hohen TPO-Antikörpertitern sogar um 40 %.

Weitere Studien: [www.selen.io/publ1](http://www.selen.io/publ1)

### Literatur:

1. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1687–91.

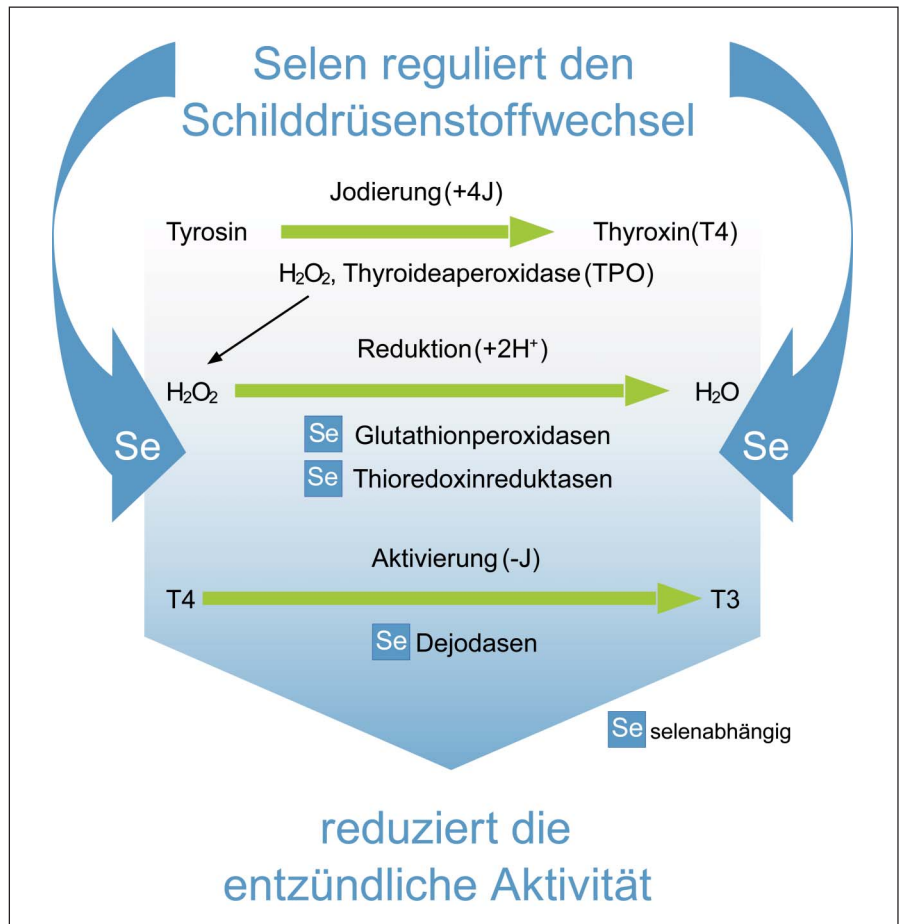


Abbildung 1: Selen reguliert den Schilddrüsenstoffwechsel.

### Weitere Informationen:

biosyn Arzneimittel GmbH

Ulrike Köstler

A-1140 Wien, Sofienalpenstraße 17

Telefon: +43/1/9792861, Fax: +43/1/9791608, E-Mail: [information@biosyn.at](mailto:information@biosyn.at)



### Fachkurzinformation

**selenase®. Zusammensetzung:** selenase® 100 Mikrogramm/2 ml – **Injektionslösung:** 1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 100  $\mu$ g reines Selen als Dinatriumselenit-Pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ) in 0,9 %iger NaCl-Lösung. selenase® 500 Mikrogramm/10 ml – Injektionslösung: 1 Stechampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 500  $\mu$ g reines Selen als Dinatriumselenit-Pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ) in 0,9 %iger NaCl-Lösung. selenase® 100 Mikrogramm/2 ml – **Lösung zum Einnehmen:** 1 Trinkampulle mit 2 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100  $\mu$ g reines Selen als Dinatriumselenit-Pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ) in 0,9 %iger NaCl-Lösung. selenase® 500 Mikrogramm/10 ml – **Lösung zum Einnehmen:** 1 Trinkflasche mit 10 ml Lösung zum Einnehmen enthält 500  $\mu$ g reines Selen als Dinatriumselenit-Pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ) in 0,9 %iger NaCl-Lösung. **Anwendungsgebiete:** Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei: Malignations- und Malabsorptionszuständen, Fehl- und Mangelernährung (z. B. totale parenterale Ernährung). **Gegenanzeigen:** Selenintoxikationen, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen.** Rp., apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** selenase® 100 Mikrogramm/2 ml – Injektionslösung: 10 bzw. 50 Ampullen mit 2 ml. selenase® 500 Mikrogramm/10 ml – Injektionslösung: 10 Stechampullen mit 10 ml. selenase® 100 Mikrogramm/2 ml – Lösung zum Einnehmen: 20, 60 bzw. 90 Trinkampullen aus Kunststoff mit 2 ml. selenase® 500 Mikrogramm/10 ml – Lösung zum Einnehmen: 10 Trinkflaschen aus Kunststoff mit 10 ml. 10/09.

**Information:** biosyn Arzneimittel Wiss. Informationsbüro, Sofienalpenstr. 17, A-1140 Wien, Tel.: 01-979 28 61, E-Mail: [information@biosyn.at](mailto:information@biosyn.at), [www.biosyn.at](http://www.biosyn.at)  
 Hersteller und Zulassungsinhaber: biosyn Arzneimittel GmbH, Schorndorfer Str. 32, 70734 Fellbach, Deutschland, Tel.: +49 (0)711-5 75 32-00, [www.biosyn.de](http://www.biosyn.de), E-Mail: [info@biosyn.de](mailto:info@biosyn.de)

**Lantus SoloStar® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. **ATC-Code:** A10A E04. **Stand der Information:** Mai 2012. **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.**

**Apidra® 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen; SoloStar®. Apidra® 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Apidra® 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein ml enthält 100 Einheiten Insulinglulisin (entsprechend 3,49 mg). 1 Pen / Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. 1 Durchstechflasche enthält 10 ml Injektionslösung, entsprechend 1000 Einheiten. Insulinglulisin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Metacresol, Natriumchlorid, Trometamol, Polysorbat 20, Salzsäure, 36%, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Hypoglykämie. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. **ATC Code:** A10A B06. **Stand der Information:** November 2012. **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.**

**1. Bezeichnung des Arzneimittels: Humatrope® 6 (12; 24) mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Humatrope® 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml. Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten. Somatotropin wird in *Escherichia Coli* Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope® enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** **Kinder:** Humatrope® ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen in präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. Humatrope® ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS  $\leq 2,5$  und elternbezogene Zielgrößen SDS  $\leq 1$ ) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter  $\leq 2$  SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit  $< 0$  SDS im letzten Jahr). **Erwachsene:** Humatrope® ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kraniieller Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben ( $\leq 2$  SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Somatotropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorstadium abgebrochen werden. – Humatrope® darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. – Humatrope® darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** **Zylinderampullen:** Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. **Lösungsmittelspritze:** Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Ges.m.b.H., Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe:** H01A C01. **Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Kurzfachinformation:** November 2012

**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 Pankarditis. – 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, Zimbargasse 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

**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 endokriner aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrolytische, 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 H<sub>2</sub>-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 gastro-ösophagealen 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. **Rezeptpflicht/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:** 07/2012

**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 (Suspendierungsmittel) 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 Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrolytische, 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. **Rezeptpflicht/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:** 07/2012

#### Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite

**Olmotec® 10 mg Filmtabletten. Olmtec® 20 mg Filmtabletten. Olmtec® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmtec® 10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmtec® 20 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmtec® 40 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil. Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Olmtec® Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon, Gallenwegsobstruktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Antagonisten. ATC-Code: C09CA08. **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:** Oktober 2009

**Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hypromellose, Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)oxid gelb (E 172), Eisen(III)oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixe Kombination von Olmtec Plus® ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist), stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie, stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. ATC-Code: C09DA08. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effingergasse 21, A-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:** Juli 2012

**Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmtec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmtec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)oxid gelb (E 172), Eisen(III)oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixen Kombinationen Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist); eingeschränkte Nieren-

funktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; mittelschwer und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. ATC-Code: C09DA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effingergasse 21, 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: November 2011

**Sevikar® 20 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Sevika® 20 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Stärke (Mais), verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdispersem Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid, gelb (E 172) (nur Sevika® 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten), Eisen(III)-oxid, rot (E 172) (nur Sevika® 40 mg/10 mg Filmtablets). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Sevika® ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft; stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion. Sevika® ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schwerer Hypertonie, Schock (inklusive kardiogenem Schock), linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB02. **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: Februar 2011

**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, silizifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline 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. Zusatztherapie: Sevika®HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Substitutionstherapie: 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, Hyperkalziämie, 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; andere Kombinationen. 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: April 2012

## 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!





# Zeit zu wechseln in die Olmesartan- Familie

- ▶ Starke Blutdrucksenkung<sup>1</sup>
- ▶ Gefäßprotektive Effekte<sup>2-8</sup>
- ▶ Vielfältige Therapiemöglichkeiten

1 C. Venkata S. Ram et al., J Clin. Hypertens (Greenwich), 2011 Nov;13(11):801-812.

2 Hirohata A. et al. JACC 2010; 55(10): 976-82

3 Haller H. et al. J Hypertens 2010; 28 (e - Suppl. A): PP 16.85

4 Martinez-Martin et al. J of Hum Hyp (2011) 25: 346-353

5 Smith RD et al. J Am Soc Hypertens 2008; 2(3): 165-72

6 Stumpe et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97-106

7 Bahlmann FH et al. Hypertension 2005; 45(4): 526-9

8 Fliser et al. Circulation 2004; 110: 1103-1107; 118:308-347

Fachkurzinformation siehe Seite 54 und 55



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



Engagiert in der Forschung.  
Im Einsatz für den Patienten.



Daiichi-Sankyo