

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Kleinwuchs – Differenzialdiagnose und therapeutische Optionen
K. Kapelari

Wirkung von Testosteron auf Haut und Haare
D. Kopera

RUBRIKEN

Der Schilddrüsenfall: Eitrige Thyreoiditis
A. Gessl

News-Screen
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran

Kurzfassung der ESP-Guidelines:
Pheochromocytoma and Paraganglioma
R. W. Gasser

Bestellen Sie
Ihr Gratis-e-Abo:

www.kup.at/gratis-abo

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus
www.kup.at/klinendokrinologie

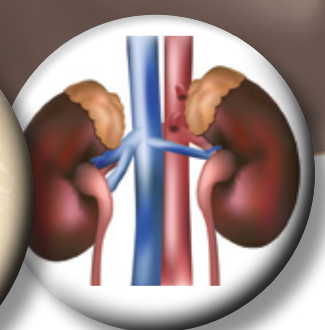
Offizielles Organ folgender Gesellschaften



ÖSTERREICHISCHE
SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION



Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie Österreich
APED



Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

P.b.b. 082037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte
der Insulintherapie!

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Humalog KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

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

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

Inhalt

Editorial	4
H. Dobnig	
Kleinwuchs – Differenzialdiagnose und therapeutische Optionen	5
K. Kapelari	
Wirkung von Testosteron auf Haut und Haare	16
D. Kopera	
RUBRIKEN	
Der Schilddrüsenfall	
Eitrige Thyreoiditis	20
A. Gessl	
News-Screen	21
B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran	
Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines	
Pheochromocytoma and Paraganglioma	25
R. W. Gasser	
Aktuelles	
Pasireotid in der Behandlung der Akromegalie	28
H. Leitner	
Impressum	30

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. R.legosyn/shutterstock.com. **2.** gst/shutterstock.com. **3.** GRei/shutterstock.com

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien



Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Mit dieser ersten Ausgabe startet das *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* bereits in sein 7. Erscheinungsjahr! In guter Hoffnung und mit Blick auf die vergangenen Jahre dürfen wir darauf vertrauen, auch dieses „verfluchte 7. Jahr“ gut zu überstehen. Es ist auf jeden Fall erfreulich, wie sich der Print- und Onlinesektor des Journals über die Jahre aufwärts und dabei auch weiterhin entwickelt haben. So sind beispielsweise neue Sektionen hinzugekommen oder auch Onlinezugriffe auf Videosequenzen seitens des Verlages Krause & Pachernegg möglich geworden. Auch das neue „eJournal“ stellt eine attraktive Möglichkeit dar, sich durch die Ausgaben zu manövrieren und dabei die eingebetteten Videoclips unkompliziert auszuprobieren.

Seit Kurzem ist ja die Arbeitsgruppe für Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie mit an Bord des Journals und damit auch in seine Gestaltung aktiv eingebunden. Herr **Dr. Klaus Kapelari** hat mit einem detaillierten State-of-the-art-Artikel zur Diagnostik und Therapie von Kleinwuchs ein überaus praxisrelevantes Thema der pädiatrisch-endokrinologisch tätigen Kollegen ausgewählt und dargestellt. Gleich die erste Abbildung des Artikels ruft uns in Erinnerung, von wie vielen Faktoren ein normales Körperwachstum abhängig ist, und impliziert damit auch die mögliche Komplexität der Abklärung. Interessant ist auch zu lesen, dass es beinahe 30 Jahre Erfahrung in der Behandlung mit rekombinantem humanem Wachstumshormon gibt.

Ein bislang selten dargebotenes Thema in diesem Journal wurde uns dankbarerweise von Frau **Prof. Dr. Daisy Kopera** zur Verfügung gestellt. Als Dermatologin stellt sie die unterschiedlichen Auswirkungen von Testosteron auf die weibliche und männliche Haut bzw. die Hautanhangsgebilde dar.

Mit jeder Ausgabe des Journals soll den interessierten Lesern ein Kapitel auf dem Fachgebiet der Thyreologie nähergebracht werden, da Schilddrüsenerkrankungen eine hohe Prävalenz aufweisen und beinahe jeder Arzt in diesbezügliche Entscheidungen eingebunden ist. Herr **Prof. Dr. Alois Gessl** schildert den seltenen Fall einer Entwicklung einer letztlich bakteriellen Infektion der Schilddrüse bei einem 13-jährigen Jugendlichen.

Herr **Prof. Dr. Rudolf Gasser**, Autor eines spannenden und hier kürzlich präsentierten Falles eines Katecholamin-sezernierenden Paraganglioms der Harnblase, hat sich dieses Mal einer rezenten Guideline der American Endocrine Society angenommen und für uns die wesentlichsten Punkte herausgearbeitet. Es ist keine leichte Aufgabe, aus einer so umfangreichen Guideline ein Destillat zu erstellen. Herzlichen Dank an dieser Stelle!

Schließlich erwartet uns ein „News-Screen“ aus der Rudolfstiftung in Wien, verfasst von Herrn **Prim. Prof. Dr. Amir Kurtaran** und Frau **Dr. Brigitta Schmoll-Hauer**, die 3 äußerst interessante Publikationen für uns gelesen und kommentiert haben. Es geht dabei um die Amiodaron-induzierte Hyperthyreose, den Einsatz des Tyrosinkinasehemmers Sorafenib bei Patienten mit jodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom und den Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem erhöhten Risiko für papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Es würde mich freuen, wenn unter den Artikeln wieder etwas für Sie dabei ist, das Ihnen vor allem in Ihrem Alltag auch von Hilfe sein kann.

Mit besten Grüßen,

Ihr

Prof. Dr. Harald Dobnig
Herausgeber

Kleinwuchs – Differenzialdiagnose und therapeutische Optionen

K. Kapelari

Kurzfassung: Auffälligkeiten des Wachstums eines Kindes gehören zu den häufigsten Fragestellungen in der Pädiatrie. Die fachlich korrekte Beurteilung im individuellen Fall setzt eine gewissenhafte Erfassung der auxologischen Verlaufsparemeter, die profunde Kenntnis des physiologischen Wachstumsverlaufes von Kindern und das Wissen über die Vielzahl von möglichen Wachstumsstörungen voraus. Das Wachstum von Kindern unterliegt einer großen natürlichen Variationsbreite – ein Umstand, der die Abgrenzung von sog. Normvarianten des Wachstums von nach heutigem Wissensstand behandelbaren und nichtbehandelbaren Wachstumsstörungen erschwert. Wichtige Voraussetzung für eine Diagnose stellen die Erfassung der Parameter bei Geburt zur Erkennung einer SGA-Konstellation, das Wissen über die Körpergröße der biologischen Eltern, die Dokumentation des Wachstumsverlaufes eines Kindes durch Führen einer geschlechts- und bevölkerungsspezifischen Perzentilenkurve und das Erkennen einer Disproportion, ebenfalls bestätigt durch Eintragung der Sitzhöhen/Beinlängen-Ratio in eine Per-

zentilenkurve, dar. Für einige definierte Wachstumsstörungen stehen Therapien zur Verfügung. Über 40 Jahre lang stand zur Behandlung lediglich Wachstumshormon zur Verfügung, seit 1985 in rekombinanter Form und somit praktisch uneingeschränkt verfügbar. Seit der Markteinführung von rekombinantem IGF-1 ergeben sich neue therapeutische Optionen.

Schlüsselwörter: Kleinwuchs, Wachstumsstörung, Wachstumshormon, GH, IGF-1

Abstract: Short Stature – Differential Diagnosis and Therapeutic Options. Assessment of children with growth disorders is of utmost importance for paediatricians in their routine practice. Diagnosis is challenging because of the wide spectrum of normal growth patterns and maturation. Profound knowledge of physiological growth is an important prerequisite to allow correct diagnosis. Careful collection of family history, birth weight and height, and precise analysis

of auxological parameters including skeletal proportions, growth velocity, and calculation of familial target height is requested to discriminate treatable from non-treatable growth disorders. A carefully drawn growth chart is indispensable. Estimation of bone age based on an x-ray of the left hand and calculation of projected final height provide further issues to differentiate between inborn and secondary growth failure. For more than forty years, classification of growth disorders was focused on whether the child was growth hormone sufficient or insufficient, based on the virtually unlimited availability of recombinant growth hormone to treat these children. Since recombinant IGF-1 was commercially launched a few years ago, new therapeutic options evolved arguing for a revisited – probably comparably artificial – classification of growth disorders. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (1): 5–14.**

Key words: short stature, growth disorder, growth hormone, GH, IGF-1

Liste der verwendeten Abkürzungen

ACH	Achondroplasie	NVSS	Normal-Variant Short Stature
ALS	Acid-Labile Subunit	PIGFD	Primärer IGF-1-Mangel
CDGP	Constitutional Delay of Growth and Puberty	rhGH	Rekombinantes humanes Wachstumshormon
EMA	European Medicines Agency	SD	Standard Deviation
GH	Wachstumshormon	SDS	Standard Deviation Score
HCH	Hypochondroplasie	SGA	Small for Gestational Age
HSDS	Height Standard Deviation Score	SHOX	Short Stature Homeobox-Containing Gene
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1	SIGFD	Sekundärer IGF-1-Mangel
IGF-2	Insulin-Like Growth Factor 2	SPIGFD	Schwerer primärer IGF-1-Mangel
IGF-BP-3	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein	UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
IUGR	Intrauterine Growth Restriction	WH-R	Wachstumshormonrezeptor
MPH	Mid-Parental Height		

■ Einleitung

Auffälligkeiten des Wachstums eines Kindes gehören zu den häufigsten Fragestellungen in der Pädiatrie. Zahlreiche Faktoren beeinflussen das Wachstum von Kindern: Hauptsächlich verantwortlich sind genetische Faktoren, darüber hinaus spielen neben einer ausgewogenen Ernährung auch chronische Erkrankungen, das soziokulturelle Umfeld und psychische Faktoren eine wichtige Rolle (Abb. 1).

Kleinwuchs *per se* stellt noch keine Krankheitsentität dar und muss von Wachstumsstörungen, die durch eine pathologische Wachstumsgeschwindigkeit unabhängig von der Körpergröße eines Kindes charakterisiert sind, als pathologische Wachstumsform abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose eines pathologischen Wachstums umfasst zunächst primäre/ossäre Wachstumsstörungen, d. h. dass die zugrunde liegende Pathologie im Skelettsystem selbst liegt. Diese kann entweder auf der Basis von genetischen Erkrankungen (Knochenstoffwechselstörungen, Skelettdysplasien, metabolische Erkrankungen, verschiedene Syndrome, Chromosomenaberrationen etc.) oder vorgeburtlichen (toxischen) Schädigungen (Nikotin, Alkohol, Medikamente etc.) entstehen. Klinisch charakterisiert sind viele dieser Störungen durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Disproportion, typischerweise mit zu kurzen Extremitäten im Vergleich zum Oberkörper. Bei den sekundären Wachstumsstörungen liegt die Ursache außerhalb des Skelettsystems, d. h.

Eingelangt am 23. Juni 2014; angenommen nach Revision am 10. August 2014
Aus dem Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Klaus Kapelari, Leiter der Endokrinologischen Ambulanz, Pädiatrie 1, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;
E-Mail: klaus.kapelari@i-med.ac.at

entweder auf hormoneller Ebene (GH, Schilddrüsenhormone) oder ist verursacht durch chronische Erkrankungen (intestinal, renal, hepatisch etc.), Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, Mangelernährung oder Stoffwechselerkrankungen. Kinder mit sekundären Wachstumsstörungen weisen zumeist einen proportionierten Kleinwuchs auf. Bei etwa jedem 4. kleinwüchsigen Kind kann nach heutigem Wissensstand eine Wachstums-pathologie diagnostiziert werden.

Während der letzten 40 Jahre lag der Fokus der wissenschaftlichen und klinischen Arbeiten zum Thema Diagnose und Behandlung von Wachstumsstörungen auf dem Wachstumshormon (GH). Daran orientierte sich auch die Klassifikation der Kleinwuchsformen mit den Hauptkriterien „mit Wachstumshormonmangel“ und „ohne Wachstumshormonmangel“. Bestimmt wurde diese Sicht durch die klinisch-diagnostischen Möglichkeiten der Durchführung von GH-Stimulationstests und der Verfügbarkeit von rekombinantem Wachstumshormon zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern. Die zunehmende Erkenntnis, dass IGF-1 und nicht GH die Schlüsselrolle in der Steuerung des Skelettwachstums einnimmt, und die seit 2007 bestehende Zulassung der EMA (European Medicines Agency) von rekombinantem IGF-1 für die Therapie des Kleinwuchses im Rahmen eines „Orphan-drug“-Verfahrens erfordern nun ein Umdenken. Wenn auch möglicherweise ähnlich arbiträr wie die GH-zentrierte Klassifikation, so eröffnet eine Unterscheidung in „Wachstumsstörungen mit primärem IGF-1-Mangel“ (vermindertes IGF-1 bei normalen/erhöhten GH-Spiegeln [PIGFD]) und „Wachstumsstörungen mit sekundärem IGF-1-Mangel“ (vermindertes IGF-1 und verminderte GH-Spiegel [SIGFD]) die Möglichkeit eines differenzierten, physiologischeren therapeutischen Ansatzes. Neben IGF-1 und IGF-BP-3 werden in der Diagnostik zusätzlich die basalen sowie die stimulierten GH-Werte, der IGF-Generationstest und die Erstellung von GH-Sekretionsprofilen eingesetzt [1]. Im Hinblick auf die Diagnosestellung einer PIGFD ist die Ermittlung der normalen GH-Sekretion eine wichtige Voraussetzung zur Unterscheidung zwischen pathologischen und physiologischen GH-Sekretionsraten [2]. Die Bestimmung von GH-Sekretionsprofilen zeigt, dass neben der zirkadianen auch die infradiane und ultradiane Rhythmik der GH-Sekretion für ein normales Wachstum von Bedeutung sind [3]. Die Sekretionsprofile gesunder Kinder weisen ca. 8 GH-Pulse in 24 Stunden

auf, wobei die höchsten Spiegel während der Nacht beobachtet werden [3]. Die genaue Bedeutung der pulsatischen Sekretion ist bis dato nicht endgültig geklärt. Eine wichtige Erkenntnis aus allen Studien zu dieser Thematik ist jedoch auch, dass mit den uns heute zur Verfügung stehenden Methoden eine klar definierte Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer GH-Sekretion nicht ausreichend möglich ist.

■ Physiologisches Wachstum

Intrauterin wird das Wachstum eines Kindes im Wesentlichen durch das intrauterine Milieu und durch genetische sowie demographische Faktoren und Hormone gesteuert [4]. Die Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren IGF-1 und IGF-2 nehmen für das Längenwachstum eine entscheidende Stellung ein: Während IGF-2 in der embryonalen Entwicklung die bedeutendere Rolle zugeordnet wird, erlangt gegen Ende der Schwangerschaft und im weiteren Verlauf der somatischen Entwicklung IGF-1 zunehmend an Bedeutung [5, 6]. Ca. 75 % des zirkulierenden IGF-1 wird in der Leber gebildet und in einem ternären Komplex, bestehend aus IGF-1, IGF-BP-3 und der ALS („acid-labile subunit“), zur Verlängerung der Halbwertszeit gebunden. Die Regulation der hepatischen IGF-1-Synthese und auch die Regulation der IGF-1-Sensitivität in der Epiphysenfuge erfolgen gemäß traditioneller Hypothesen im Wesentlichen über Wachstumshormon. Der exakte Mechanismus der lokalen IGF-1-Produktion und der Regulation durch GH ist jedoch noch nicht völlig geklärt [7, 8].

Als normales Geburtsgewicht bzw. normale Geburtslänge werden Werte innerhalb von ± 2 Standardabweichungen (SD) bezeichnet. Die für Österreich von der Arbeitsgruppe für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) empfohlenen Referenzwerte wurden im Jahr 2008 in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* von Mayer et al. publiziert [9]. Bei Termingeborenen wird diesen Daten zufolge als Normalgewicht (± 2 SD) für einen Knaben ein Bereich zwischen 2709 und 4403 g, für Mädchen zwischen 2664 und 4286 g angeführt. Die normale Geburtslänge (± 2 SD) liegt für termingeborene Knaben zwischen 47,5 und 56,1 cm und für Mädchen zwischen 47 und 55 cm. In den ersten 1–3 (–4) Lebensjahren erreicht ein Kind dann jenen Perzentilenbereich in der Normalverteilungskurve, der durch den genetischen Zielbereich vorgegeben wird. Das

bedeutet, dass ein Kreuzen der Perzentilen in den ersten Lebensjahren nicht mit dem Vorliegen einer Wachstumsstörung gleichgesetzt werden kann. Der mittlere genetische Zielbereich („mid-parental height“ [MPH]) errechnet sich aus der Körpergröße der Eltern eines Kindes. Das „normale“ Wachstum folgt anschließend weitgehend dieser Perzentile, wobei physiologischerweise die jährliche Wachstumsrate kontinuierlich abnimmt. Die letzte Phase des Wachstums wird durch die Pubertätsentwicklung und somit entscheidend durch die Wirkung der Sexualhormone auf die GH-Sekretion und die Wachstumsfuge bestimmt [10]. Auch in dieser sehr individuellen Phase des Wachstums kann es zu

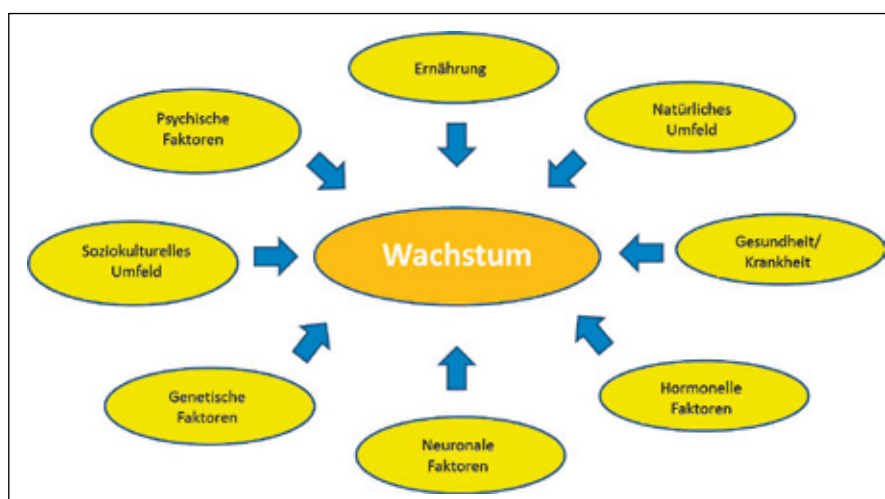


Abbildung 1: Einflüsse auf das normale Wachstum von Kindern

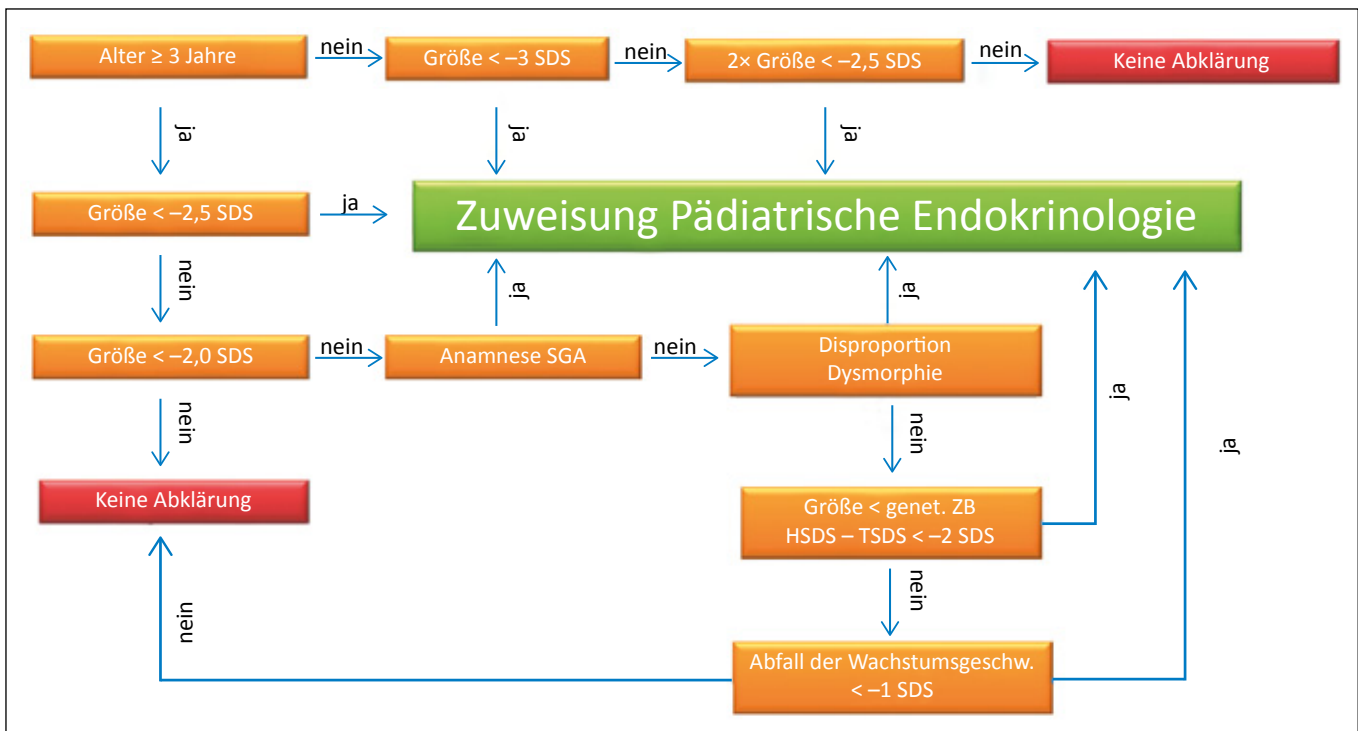


Abbildung 2: Evidenzbasierte Kriterien für eine Zuweisung an eine spezialisierte Ambulanz für pädiatrische Endokrinologie zur Wachstumsabklärung. Mod. nach [59]. SGA: „small for gestational age“; SDS: „standard deviation score“; HSDS: „height standard deviation score“; TSDS: „target height standard deviation score“; ZB: Zielbereich

einem Kreuzen der Perzentile kommen, wenn auch letztendlich der genetisch determinierte Perzentilenbereich beibehalten wird.

In einer Querschnittsstudie der Arbeitsgruppe für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde wurden im Zeitraum zwischen 2009 und 2011 ca. 14.500 Kinder an österreichischen Kindergärten und Schulen von einem erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen vermessen und daraus repräsentative Referenzwerte für die österreichische Bevölkerung erstellt [11].

■ Proportionierter Kleinwuchs

Normvarianten des Wachstums

Kleinwuchs ist definiert als Körpergröße eines Kindes unterhalb der 3. Perzentile (bezogen auf Geschlecht, Alter und Population). Alternativ kann auch die standardisierte Abweichung vom Mittelwert der Referenzpopulation („standard deviation score“ [SDS]) herangezogen werden, wobei die 3. Perzentile in etwa einem Wert von $-2,3$ SD entspricht. Kleinwuchs kann bereits bei Geburt bestehen (primärer Kleinwuchs) oder im weiteren Verlauf durch zu geringes oder zu früh endendes Längenwachstum entstehen (sekundärer Kleinwuchs). Seitens der pädiatrisch-endokrinologischen Fachgesellschaften wurden evidenzbasierte Kriterien für eine Zuweisung an eine Wachstumsambulanz entwickelt (Abb. 2).

In einem ersten Schritt müssen die auxologischen Parameter eines Kindes inkl. der Körperproportionen ermittelt und in die jeweiligen Perzentilenkurve übertragen werden, um einen proportionierten von einem disproportionierten Kleinwuchs abzugrenzen [11]. Ein disproportionierter Kleinwuchs weist auf eine ossäre/genetische Ursache hin. Bei proportionier-

tem Kleinwuchs müssen im nächsten Schritt organische Ursachen des Kleinwuchses (z. B. Zöliakie, chronisch entzündliche Erkrankungen, Vitien, Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen etc.) und eine psychosoziale Deprivation ausgeschlossen werden. Erst auf dieser Stufe der Abklärung erfolgt die traditionell zur Berechnung der Endlängenprognose eines Kindes eingesetzte Knochenalterbestimmung aus einem Skelettröntgen der linken Hand und die Bestimmung der Hormonwerte für IGF-1 und IGF-BP-3 [12–14]. Die Korrelation des chronologischen Alters mit dem Knochenalter ist ein wichtiger differenzialdiagnostischer Parameter.

Ein erheblicher Anteil der Kinder, die zur Wachstumsabklärung vorgestellt werden, hat ebenfalls kleine Eltern. Das genetische Wachstumspotenzial dieser Kinder kann durch die Berechnung der genetischen Zielgröße abgeschätzt werden. Es existiert hierzu eine Vielzahl an Berechnungsmethoden. In der Praxis hat sich jedoch durchgesetzt, die mittlere Größe beider Eltern zu verwenden (möglichst gemessen) und bei Knaben $6,5$ cm zu addieren, bei Mädchen zu subtrahieren. Im Bereich von $\pm 8,5$ cm zur genetischen Zielgröße liegt der sog. genetische Zielbereich [15]. Bei der Berechnung des genetischen Zielbereiches muss jedoch die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass bereits ein Elternteil eine in früherer Zeit nicht diagnostizierte Wachstumsstörung aufweisen könnte, die zu einer Verfälschung der Berechnung führen würde. In den ersten 2–4 Jahren weisen Kinder mit familiärem Kleinwuchs typischerweise eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit auf und kreuzen daher nicht selten, ausgehend von einer normalen Geburtsgröße, die Perzentilen nach unten, bis sie den genetisch vorgegebenen Perzentilenbereich erreicht haben. Bestimmt man die Werte für IGF-1 und IGF-BP-3, so liegen diese im Normalbereich. Das Knochenalter dieser Kinder entspricht im Wesentlichen dem chronologischen Alter, d. h. liegt im Bereich von ± 1 Jahr mit dem chronologischen

Alter. Einige der Kinder, die zur Wachstumsabklärung vorgestellt werden, weisen ebenfalls normale Werte für IGF-1 und IGF-BP-3, ein normales Knochenalter und jenseits des 4. Lebensjahres eine normale Wachstumsgeschwindigkeit auf, jedoch wachsen sie unterhalb ihres genetischen Zielbereiches. Diese Kleinwuchsform wird als „idiopathischer Kleinwuchs“ bezeichnet, wobei eine primäre Wachstumsstörung ausgeschlossen werden muss.

Neben dem familiären und dem idiopathischen Kleinwuchs stellt die sog. konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät („constitutional delay of growth and puberty“ [CDGP]) eine weitere Normvariante des Wachstums dar, wobei Knaben deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen. Definitionsgemäß kann diese Kleinwuchsform erst im Alter des physiologischen Pubertätseintritts, also im Alter von 13 Jahren bei Mädchen und 14 Jahren bei Knaben, gestellt werden. In der Kindheit sind jedoch ein Wachstum unterhalb der genetischen Zielgröße, eine niedrig-normale Wachstumsgeschwindigkeit, normale Werte für IGF-1 und IGF-BP-3 und > 1 Jahr retardiertes Knochenalter charakteristisch. Die betroffenen Kinder weisen einen verspäteten spontanen Pubertätseintritt auf; die Familienanamnese diesbezüglich ist häufig positiv. Durch den verzögerten Pubertätseintritt kommt es im Alter des physiologischen Pubertätseintritts zu einem Kreuzen der Perzentile nach unten und es müssen daher angepasste Normwerte für die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Beurteilung zugrunde gelegt werden [16]. Die CDGP stellt somit eine zeitliche Variante eines normalen Wachstums dar; die Endgröße der betroffenen Kinder ohne therapeutische Intervention liegt innerhalb ihres genetischen Zielbereiches. Der Leidensdruck durch den Kleinwuchs wird jedoch besonders zum Zeitpunkt des physiologischen Pubertätseintritts evident. Eine kurzzeitige 3-monatige Therapie mit niedrig dosierten Sexualsteroiden (Testosteronenantat 50 mg i.m. monatlich bzw. Estradiolvalerat 0,2 mg p.o. täglich) kann in diesen Fällen im Sinne eines Pubertätsprimings in Erwägung gezogen werden.

Die in diesem Abschnitt dargestellten Kleinwuchsformen werden auch als „Normvarianten des Wachstums“ bezeichnet und sind ca. 100× häufiger als Kleinwuchs durch Wachstumshormonmangel. Sie bedürfen keiner therapeutischen Intervention und stellen in Europa auch keine anerkannten Indikationen zur Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon dar. In den USA hingegen wurde im Jahr 2003 die Indikationsliste für rekombinantes Wachstumshormon (rhGH) um die Therapie von Kindern mit „idiopathic short stature“ bzw. „normal-variant short stature“ (NVSS) erweitert. Erstmalig wurde somit rhGH neben den pathologischen (extremen) Kleinwuchsformen offiziell zur Therapie eines nichtpathologischen Kleinwuchses zugelassen. Eine diesbezügliche Zulassung in Europa ist bis dato nicht erfolgt und Gegenstand zahlreicher fachlicher Diskussionen [17].

Primärer IGF-1-Mangel (PIGFD)

Monogenetische Ursachen eines IGF-1-Mangels sind insgesamt sehr selten (Inzidenz < 1:20.000) [18]. Sehr viel häufiger tritt der IGF-1-Mangel als sekundäres Phänomen anderer Erkrankungen und hier besonders bei Malnutrition, aber auch bei Adipositas, chronischen Erkrankungen und ver-

schiedenen Endokrinopathien (z. B. Wachstumshormonmangel, Hypothyreose etc.) auf. Kinder mit schwerem primärem IGF-1-Mangel (SPIGFD) weisen einen ausgeprägten Kleinwuchs (Körpergröße < 3,0 SDS) auf, ausgenommen jene mit einem Mangel der säurelabilen Untereinheit (ALS), deren Wachstum nur wenig bis gar nicht beeinträchtigt ist [19]. Die basalen Konzentrationen von IGF-1 (und IGF-BP-3) liegen bei der SPIGFD unter der 2,5-ten Perzentile (bezogen auf Alter und Geschlecht). In Wachstumshormonstimulationstests weisen diese Kinder einen normalen bis überschießenden Anstieg des Wachstumshormons auf, sie sind also Wachstumshormon-suffizient. Ein IGF-1-Generationstest kann helfen, die Diagnose biochemisch zu bestätigen: Dabei wird rekombinantes Wachstumshormon an 7 Tagen in einer täglichen Dosis von 35 µg/kg s.c. injiziert und der Anstieg des IGF-1 gemessen [1].

Bereits im Jahr 1966 wurde von Laron et al. eine nach ihm benannte Kleinwuchsform mit suffizienter Wachstumshormonsekretion, die phänotypisch die Merkmale eines Wachstumshormonmangels aufwies [20], beschrieben. Die von den Autoren als ursächlich postulierte aufgehobene Wirksamkeit von Wachstumshormon konnte fast 20 Jahre später mit der Weiterentwicklung molekulargenetischer Methoden als Mutation des Wachstumsrezeptorgens bestätigt werden [21]. Die zunehmenden Erkenntnisse über die durch Bindung von Wachstumshormon an den Wachstumshormonrezeptor (WH-R) vermittelte Signalkaskade zur Stimulation der IGF-1-Expression führte zur Identifikation von weiteren monogenetischen Ursachen einer Wachstumshormonresistenz. Mutationen in den kodierten Sequenzen des WH-R für STAT5b („signal transducers and activators of transcription“), IGF-1 und ALS führen biochemisch zur typischen Konstellation einer Wachstumshormonresistenz mit hohen Wachstumshormonspiegeln bei erniedrigtem IGF-1 [2, 22]. Liegen gleichzeitig erhöhte Nüchtern-Insulinkonzentrationen vor, kann die Bestimmung einer erniedrigten ALS im Serum helfen, die Diagnose einer SPIGFD zu sichern und schließlich molekulargenetisch zu bestätigen. Bei Mutationen des IGF-1-Gens, die zur Synthese von bioaktivem IGF-1 führen, sind sowohl die Wachstumshormonspiegel als auch die Spiegel für IGF-1 erhöht.

1988 wurden erste Therapieversuche mit intravenöser Injektion von IGF-1 bei Patienten mit Wachstumshormonresistenz unternommen [23]. Das rasche Auftreten von Hypoglykämien nach der Injektion wurde als Hinweis auf die Wirksamkeit und die möglichen positiven Langzeiteffekte gewertet. Die in der Folge beobachteten Nebenwirkungen einer s.c. Therapie mit rekombinantem IGF-1 beschränkten den therapeutischen Einsatz weltweit auf die wenigen Patienten mit Laron-Kleinwuchs, die auf eine Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon nicht ansprachen. Erst die Aufklärung von weiteren genetischen Defekten einer Wachstumshormonresistenz führte zu einer Erweiterung der möglichen Indikationen und dazu, dass seit 2007 rekombinantes IGF-1 von der EMA für die Therapie der SPIGFD im Rahmen eines „Orphan-drug“-Verfahrens zugelassen wurde. Rekombinantes IGF-1 muss 2× tgl. s.c. injiziert und einschleichend dosiert werden. Die Initialdosis beträgt 0,04 mg/kg/Dosis 2× tgl. und wird bei guter Verträglichkeit im Verlauf mehrerer Wochen auf eine Dosis bis zu 0,12 mg/kg/Dosis 2× tgl. gesteigert. Bei jeder Dosissteigerung

muss auf das Auftreten von Hypoglykämien geachtet und die IGF-1-Werte monitorisiert werden.

Der Erfolg einer Therapie mit rekombinantem IGF-1 (Mecasermin) bei Patienten mit SPIGFD im Hinblick auf die Verbesserung der Endgröße ist geringer als jener einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon bei Patienten mit Wachstumshormonmangel. Es ist jedoch mit einer Verbesserung der Endgröße um ca. +2 SDS zu rechnen, wenngleich die Patienten auch meist nur eine Erwachsenengröße unterhalb des Normalbereiches für die jeweilige Population erreichen [24]. Aufgrund der enthaltenen Konservierungsmittel in Mecasermin ist eine Therapie bei Kindern < 2 Jahren nicht zugelassen. Zudem stellen aktive onkologische Erkrankungen eine strikte Kontraindikation für eine Therapie mit rekombinantem IGF-1 dar. Die Therapie sollte nur von einem erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt und möglichst alle behandelten Patienten in Postmarketing-Datenbanken erfasst werden.

Sekundärer IGF-1-Mangel (SIGFD)

Viel häufiger als durch eine PIGFD wird Kleinwuchs durch einen sekundären IGF-1-Mangel (SIGFD) verursacht. Die zugrunde liegenden Ursachen sind vielfältig: Am häufigsten führen Mangelernährung, aber auch Adipositas sowie chronische Erkrankungen und verschiedene Endokrinopathien (z. B. Hypothyreose) zu einer Erniedrigung des zirkulierenden IGF-1. Die Therapie dieser Kleinwuchsformen erfolgt durch die Behandlung der zugrunde liegenden Störung.

Die häufigste endokrine Ursache einer SIGFD und insgesamt die häufigste endokrine Ursache eines pathologischen Wachstums ist der Wachstumshormonmangel. Die Prävalenz wird auf 1:4000–1:30.000 geschätzt. Bei der überwiegenden Anzahl von Kindern wird ein idiopathischer Wachstumshormonmangel diagnostiziert. Daneben werden selten auch monogenetische Ursachen gefunden, die autosomal-rezessiv oder -dominant vererbt werden und zu isolierten (GH-1) oder kombinierten (PIT-1, PROP-1, HESX-1, LHX4, SOX3) hypophysären Hormonausfällen führen. Letztere betreffen kritische Transkriptionsfaktoren der Organogenese von Hypothalamus und Hypophyse und führen zu morphologischen Veränderungen der Hypophyse, teilweise in Kombination mit komplexeren Fehlbildungen des Gehirns. Darüber hinaus können isolierte und kombinierte hypophysäre Hormonausfälle auch nach zerebralen Infektionen, durch Trauma, infiltrative Erkrankungen oder iatrogen nach Bestrahlung oder neurochirurgischen Eingriffen auftreten.

Kinder mit angeborenem Wachstumshormonmangel werden typischerweise mit normaler Geburtslänge geboren, jedoch meist bereits in der Neugeborenenperiode durch rezidivierende Hypoglykämien symptomatisch. Zusätzlich kann bei Knaben ein Mikropenis auf das Vorliegen einer kombinierten hypophysären Insuffizienz hinweisen. Die Bestimmung des Wachstumshormons aus der Trockenblutkarte des Neugeborenen Screenings innerhalb der ersten Lebenswoche kann die Diagnose sichern [25]. Der umgehende Beginn einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon ist bei diesen Kindern bereits in der Neugeborenenperiode aufgrund der komplexen metabolischen Konsequenzen der Wachstumshormondefizienz unerlässlich.

Die Diagnose eines Wachstumshormonmangels ist primär eine klinische Diagnose, die sekundär durch laborbiochemische Parameter untermauert wird. Neben der typischen Physiognomie und dem proportionierten Kleinwuchs steht der Nachweis eines pathologischen Wachstums mit Perzentilenflucht nach unten im Zentrum der Diagnose. Eine weitere wichtige Säule der Diagnostik ist die Bestimmung des Knochenalters aus einem Handskelettröntgen links, das typischerweise eine Retardierung von > 1 Jahr aufweist. Nur wenn diese klinischen, radiologischen und auxologischen Hinweise vorliegen, sollen die Werte für IGF-1 und IGF-BP-3 bestimmt werden, wobei diese zwei Laborparameter im engeren Sinne keine Screeningparameter darstellen, da sie auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen vermindert sein können. Bestätigt wird das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels durch die Durchführung von zwei Wachstumshormonstimulationstests. Zur Austestung stehen Insulin, Glukagon, Arginin oder Clonidin zur Verfügung. Vorsicht ist geboten mit den Testsubstanzen Glukagon und Insulin bei Kindern < 4 Jahren, da schwere und bei Insulin zudem bedrohliche Hypokaliämien auftreten können [26]. Sensitivität und Spezifität der Stimulationstests liegen mit dem aktuell angewendeten Grenzwert der maximalen GH-Ausschüttung von 8 µg/l bei ca. 80 %. Aussagekräftig sind die Tests somit nur, wenn auch die klinischen, radiologischen und auxologischen Kriterien bei gleichzeitig erniedrigten Werten für IGF-1 und IGF-BP-3 erfüllt sind. Knaben ab einem Alter von 10 Jahren und Mädchen ab einem Alter von 8 Jahren müssen zudem vor Testdurchführung ein Priming mit Sexualsteroiden erhalten, da die Wachstumshormonsekretion physiologisch in der präpubertären Wachstumsphase verringert ist. Mädchen erhalten hierzu 1 mg Estradiolvalerat p.o. an 3 Tagen vor dem Test, Knaben entweder 50 mg Testosteronenantat i.m. 7 Tage vor dem Test oder alternativ 40 mg Testosteronundecanoat p.o. an 5 Tagen vor dem Test [27, 28].

Ein normaler Anstieg des Wachstumshormons im Stimulationstest schließt einen Wachstumshormonmangel praktisch aus. Es muss eine Neuevaluierung auf das Vorliegen anderer Ursachen einer Wachstumsstörung erfolgen. Bei persistierend pathologischer Wachstumsgeschwindigkeit ohne diagnostizierbare Ursache kann der Stimulationstest nach einem Jahr wiederholt werden. Bei normalem, jedoch in einigen Fällen zeitlich verzögertem Anstieg des Wachstumshormons und fortbestehendem pathologischem Wachstum können die Messung des nächtlichen rhGH-Sekretionsprofils mit Nachweis einer verminderten Amplitude und die Anzahl von Wachstumshormon-Peaks während der Nachtstunden dem Beleg einer neurosekretorischen Dysfunktion dienen [29]. Ein überschießender Anstieg der Wachstumshormonausschüttung in Kombination mit erniedrigten Werten für IGF-1 und IGF-BP-3 spricht für das Vorliegen einer Wachstumshormonresistenz, also einer SPIGFD, die durch einen IGF-1-Generations-test gesichert werden kann [1]. Bei positivem Nachweis einer verminderten Wachstumshormonsekretion muss eine zerebrale Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel zum Ausschluss einer Raumforderung im Bereich der Hypophyse, am häufigsten eines Kraniopharyngeoms, als Ursache des Wachstumshormonmangels durchgeführt werden. Die Bildgebung dient zudem der Darstellung von charakteristischen Fehlbildungen der Hypophyse bzw. komplexen Fehlbildungen des Gehirns.

1957 wurde Kleinwuchs erstmals erfolgreich mit humanem Wachstumshormon behandelt. Der Einsatz von humanem Wachstumshormon war jedoch aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit auf die Behandlung des Wachstumshormonmangels limitiert. 1985 tauchten bei internationalen Tagungen erste Berichte über Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen bei Patienten, die mit humanem Wachstumshormon behandelt wurden, auf [30]. Nahezu zeitgleich mit dem Auftreten dieser Berichte wurde rekombinantes humanes Wachstumshormon (rhGH) zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Wachstumshormonmangel eingeführt. Die Therapie mit rhGH erfolgt durch tägliche abendliche subkutane Injektionen in einer Dosis von 25–35 µg/kg unter Verwendung eines Pen-Systems. In den ersten 1–2 Jahren der Therapie verzeichnen Kinder mit Wachstumshormonmangel einen beachtlichen Anstieg der Wachstumshormontherapie auf 8–12 cm/Jahr. Das Ansprechen auf die Therapie in den ersten 1–2 Behandlungsjahren dient auch als wichtiger Indikator für den gesamten Erfolg der Therapie [31]. Nach Abschluss des Aufholwachstums sinkt die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter der Therapie in den Normalbereich ab und behandelte Kinder wachsen vergleichbar zu ihren Altersgenossen. Gelingt es unter der Therapie, das Aufholwachstum bis zum Eintreten der spontanen Pubertätsentwicklung abzuschließen, erreichen behandelte Kinder eine Endgröße im Bereich ihrer genetischen Zielgröße. Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn bei Kindern mit hypophysärem Kleinwuchs liegt in etwa im 5. Lebensjahr, jedoch ist er bei annäherndem Wachstumsstillstand oder bei Kindern mit angeborenem Wachstumshormonmangel bereits früher zu empfehlen. Ein Behandlungsbeginn in der präpubertären Phase oder bei bereits eingetretener Pubertät ist mit deutlich geringeren Erfolgsaussichten verbunden und daher häufig nicht mehr zu empfehlen. Die Therapie wird bis zum fast vollständigen Verschluss der Wachstumsfugen (Knochenalter bei Knaben ca. 16–17 Jahre, bei Mädchen ca. 15–16 Jahre) bzw. bis zum Absinken der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit auf einen Wert < 2 cm/Jahr fortgeführt. Nach Beendigung der Therapie sollte bei Patienten mit idiopathischem Wachstumshormonmangel in angemessenem Intervall die Wachstumshormonsuffizienz kontrolliert werden und ggf. nach neuerlicher Austestung im Falle einer unzureichenden Wachstumshormonsekretion eine lebenslange Therapie mit Wachstumshormon erfolgen. Eine Therapieunterbrechung bzw. eine neuerliche Austestung ist bei genetisch verifiziertem schwerem Wachstumshormonmangel bzw. bei iatrogenem Hypopituitarismus nicht erforderlich. In diesen Fällen erfolgt eine fließende Dosisanpassung an die empfohlene Dosierung von rhGH im Erwachsenenalter.

Mögliche Nebenwirkungen der rhGH-Therapie (z. B. Pseudotumor cerebri, Epiphysiolysis capitis femoris oder Diabetes mellitus Typ 2) treten dosisabhängig auf [32, 33]. Rezente Publikationen einer erhöhten Langzeitmortalität nach einer rhGH-Therapie zeigen ebenfalls eine Dosisabhängigkeit und konnten in anderen Beobachtungen nicht bestätigt werden [34–37]. Die EMA erklärte daher ausdrücklich ein positives Risiko-Nutzen-Profil der rhGH-Therapie und empfiehlt, die empfohlenen Höchstdosen einzuhalten und nicht > 50 µg/kg/d zu therapieren. Unter diesen Aspekten ist es nach heutigem Wissensstand notwendig, die IGF-1-Werte unter Thera-

pie regelmäßig zu messen und im Normalbereich für das jeweilige Alter zu halten.

Intrauteriner Kleinwuchs – SGA

Eine sich bereits intrauterin manifestierende Wachstumsstörung wird als „intrauterine growth restriction“ (IUGR) bezeichnet. Als Folge der intrauterinen Wachstumsstörung werden die Kinder zu klein und/oder zu leicht geboren (bezogen auf die bevölkerungsspezifischen Normalverteilungskurven für das jeweilige Gestationsalter und das Geschlecht) [9]. Diese Kinder werden als SGA-Kinder („small for gestational age“) bezeichnet. Die Begriffe IUGR und SGA werden häufig synonym verwendet, obwohl nicht obligat jeder SGA-Konstellation bei Geburt eine IUGR, die definitionsgemäß einen oder mehrere intrauterin wirksame wachstumshemmende Einflüsse impliziert (dokumentiert durch 2 oder mehrere intrauterine Vermessungen, die eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit belegen), zugrunde liegen muss. Daneben werden auch Kinder, die bereits zum Zeitpunkt der Geburt charakteristische Auffälligkeiten aufweisen, wie z. B. das Russel-Silver-Syndrom, in dem Begriff „SGA“ erfasst. Die Heterogenität der verschiedenen Entitäten, die unter dem Begriff „SGA“ zusammengefasst werden, erschwert somit auch die Erstellung allgemeingültiger Aussagen zu SGA-Kindern. „SGA“ ist somit ein rein deskriptiver Begriff und keine eigenständige Entität.

Etwa 5 % der reifen neugeborenen Kinder sind bei Geburt zu klein und/oder zu leicht (bezogen auf das Gestationsalter). Bei Frühgeborenen ist dieser Prozentsatz deutlich höher und liegt bei ca. 30 %. Die zu geringen Geburtsmaße sind einerseits durch mütterliche und fetale genetische Faktoren, aber auch durch das intrauterine Milieu bedingt. Anfang der 1970er-Jahre prägte G. Dörner den Begriff der „intrauterinen Programmierung“ [38]. Diesem Ansatz liegt das Konzept zugrunde, dass durch ein alteriertes Intrauterinmilieu Hormone wie Insulin, Leptin, Kortisol und Neurotransmitter wie Neuropeptid Y, Galanin in anormalen Konzentrationen vorliegend als sog. funktionelle Teratogene, die zu einer lebenslangen Fehlorganisation von Regelkreisen und somit erhöhter Krankheitsprädisposition führen, fungieren. Spätere Studien schrieben besonders auch dem Übergang von einer fetalen Unterernährung zu einer frühpostpartalen Überernährung eine entscheidende Rolle in der lebenslangen Störung metabolischer und neuroendokriner Regelkreise zu (Abb. 3) [39].

Der überwiegende Teil der SGA-Kinder (ca. 85–90 %) zeigt ein spontanes Aufholwachstum innerhalb von 6 Monaten, Termingeborene längstens innerhalb von 2 Jahren, Frühgeborene etwas verzögert innerhalb von 3–4 Jahren. Wie in großen retrospektiven Studien gezeigt werden konnte, waren ungefähr 20 % der kleinwüchsigen Erwachsenen SGA-Kinder.

Die Stimulation des Aufholwachstums und die Verbesserung der Endlänge bei kleinwüchsigen präpubertären SGA-Kindern mit supraphysiologischen Dosierungen von rhGH wurden in verschiedenen nationalen und internationalen Studien belegt [40]. Im Sommer 2001 erfolgte daher in den USA die Zulassung von rhGH für die Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen bei SGA-Kindern durch die Food and Drug Administration (FDA), im Juli 2003 durch die EMA auch in Europa (Indikationskriterien siehe Tab. 1). In einer holländischen Stu-

Tabelle 1: Von der EMA (European Medicines Agency) anerkannte Indikationskriterien einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon bei SGA-Kindern

Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge	< -2 SD
Aktuelle Körpergröße	< -2,5 SDS
Wachstumsgeschwindigkeit	< 0 SDS
Eltern-angepasste Zielhöhe	< -1 SDS
Alter des Kindes	≥ 4 Jahre

SDS: „standard deviation score“

die an SGA-Kindern unter Langzeittherapie mit rhGH konnte gezeigt werden, dass 85 % der Kinder eine Erwachsenengröße im Normalbereich und 98 % eine Endgröße innerhalb ihres genetischen Zielbereichs erreichen [41]. Die Heterogenität der verschiedenen Entitäten unter dem Begriff „SGA“ bedingt jedoch ein sehr individuelles Ansprechen auf die Therapie.

Neben dem positiven Effekt auf die Körpergröße verlagerte sich besonders in jüngster Zeit das Interesse zahlreicher Arbeitsgruppen auf die weiteren, vor allem metabolischen Auswirkungen der Therapie mit rhGH. Besonders die Zusammenhänge zwischen niedrigem Geburtsgewicht und stattfindendem bzw. fehlendem postpartalem „catch-up“ und der späteren Entwicklung einer Adipositas und Insulinresistenz, einhergehend mit Diabetes mellitus Typ 2, einem metabolischen Syndrom und assoziierten kardiovaskulären Komplikationen, stehen dabei im Zentrum des Interesses.

Der Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und gestörter Glukosehomöostase wurde bereits Anfang der 1990er-Jahre beschrieben. Pathophysiologisch wurde primär von einer gestörten Insulinsekretion auf Basis einer gestörten Betazellfunktion, verursacht durch einen intrauterinen Nährstoffmangel, ausgegangen [42, 43]. Spätere Studien, die eine normale Anzahl und Dichte der Pankreasinseln sowie eine normale Morphologie der Betazellen zeigten, belegen, dass eine Resistenz verschiedener Zielorgane gegenüber Insulin für die metabolischen Spätfolgen dieser intrauterin beginnenden Wachstumsstörung verantwortlich ist [44]. Diese Insulinresistenz scheint sich schon in den ersten zwei Lebensjahren, also in der Phase des sog. „catch-up growth“, zu entwickeln. Durch Adipositas wird dieser Effekt noch verstärkt [45]. SGA-geborene Kinder ohne „catch-up growth“ zeigen im Gegensatz dazu eine normale Insulinsensitivität im Vergleich zu AGA-Kindern („appropriate for gestational age“). Unter der Therapie mit rhGH kommt es bei diesen Kindern zu einer vorübergehenden, reversiblen Erhöhung der Insulinspiegel ohne nachweisliche negative Langzeiteffekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Insgesamt sprechen die bis heute vorliegenden Ergebnisse verschiedener Untersuchungen durchwegs für eine positive Beeinflussung der Stoffwechselprozesse bei SGA-Kindern durch die Therapie mit rhGH. Besonders unter dem Gesichtspunkt eines erhöhten Risikos von SGA-Kindern zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter und dem dadurch bedingten, durch wissenschaftliche Studien belegten erhöhten Risikos für das Auftreten von nichttödlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen darf die rhGH-Therapie nicht nur unter dem Aspekt der Verbesserung der Erwachsenengröße betrachtet werden. Die Hypothese einer prä-

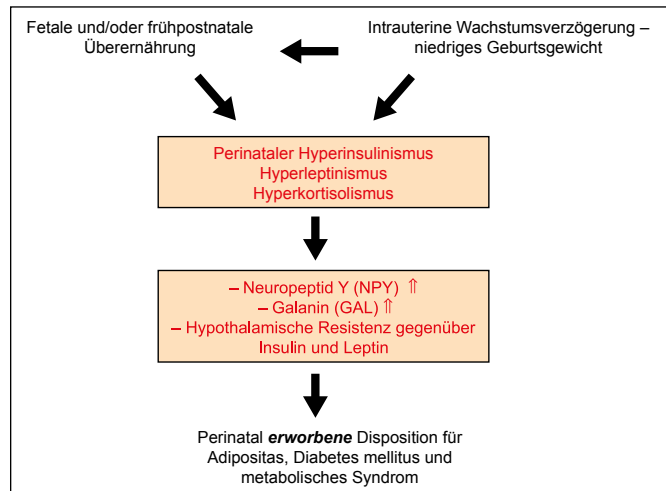


Abbildung 3: Konzept des „small baby syndrome“. Nicht die fetale Unterernährung und das niedrige Geburtsgewicht, sondern der Übergang von fetaler Unterernährung auf frühpostnatale Überernährung führen zur Prädisposition für Adipositas, zu erhöhtem artherogenen Risiko und schließlich zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms.

und frühpostnatalen epigenetischen Modifikation von metabolischen und neuroendokrinen Regelkreisen dient als Basis der aktuellen wissenschaftlichen Untersuchungen der metabolischen Störungen bei SGA-Kindern mit dem Ziel der Entwicklung präventiver Strategien.

■ Disproportionierter Kleinwuchs

Ullrich-Turner-Syndrom

Mit einer Inzidenz von ca. 1:2000 weiblichen Neugeborenen stellt das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) die häufigste syndromale Kleinwuchsform bei Mädchen dar. Dem Syndrom liegt eine numerische oder strukturelle Aberration des X-Chromosoms zugrunde, die zu der typischen Trias aus Kleinwuchs, Gonadendysgenese mit unterschiedlich ausgeprägter ovarialer Insuffizienz und Minoranomalien (u. a. Nageldysplasien, inverser Haaransatz, Pterygium colli, Ptosis, positives Metacarpalzeichen, Cubitus valgus und Linksherzfehlbildungen) in individueller Ausprägung führt. Bei ca. 25–40 % der Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom liegen zudem angeborene Anomalien im Bereich der Nieren vor, wobei hier Hufeisennieren, Rotationsanomalien und einseitige Nierenaplasien im Vordergrund stehen. Die chromosomale Störung kann komplett oder als Mosaik vorliegen. Da der Genotyp wesentlich den Phänotyp prägt, können die als typisch beschriebenen klinischen Stigmata nur sehr diskret vorliegen oder vollständig fehlen. Richtungsweisend sind in der Anamnese eines kleinwüchsigen Mädchens postpartal beobachtete Hand- und/oder Fußrückenödeme und rezidivierende Otitiden aufgrund der Enge der Gehörgänge. Bei jedem Mädchen mit unklarem Kleinwuchs ist daher eine Chromosomenanalyse zu empfehlen. Gelegentlich kann bei betroffenen Mädchen Y-chromosomales Material nachgewiesen werden, wobei in diesen Fällen ein erhöhtes Gonadoblastomrisiko in den dysgenetischen Gonaden vorliegt und daher präpubertär eine prophylaktische Gonadektomie empfohlen wird [46].

Der Kleinwuchs bei Mädchen mit UTS ist typischerweise diskret disproportioniert mit verkürzten Extremitäten im Vergleich zur Sitzhöhe. Verantwortlich hierfür ist der heterozygote Verlust des SHOX-Gens („short stature homeobox-con-

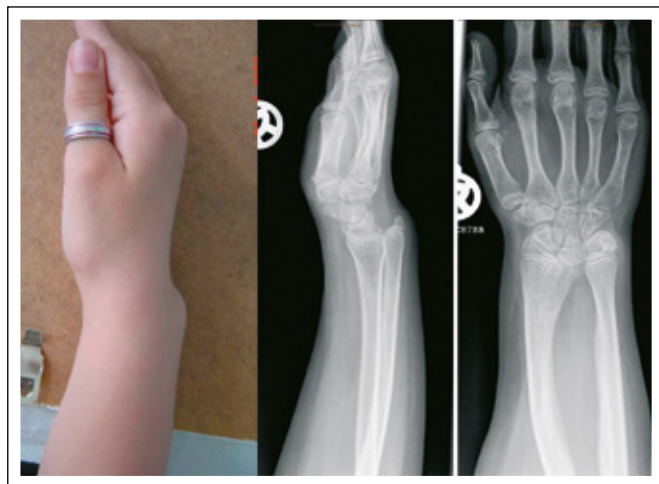


Abbildung 4: Madelung-Deformität klinisch und radiologisch. Die Veränderung ist charakteristisch für kleinwüchsige Kinder mit Defekten im Bereich des SHOX-Gens („short stature homeobox-containing gene“), z. B. Leri-Weill-Dyschondrosteosis. Neben einer vermehrten Krümmung des Radius kommt es zu einer distalen Subluxation der Ulna nach dorsal (Bajonett-Zeichen) mit konsekutiver Supinationshemmung im Handgelenk. Eine Madelung-Deformität kann auch bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom auftreten.

taining gene“) [47]. Die Geburtslänge ist meist normal, die Wachstumsstörung wird bereits in den ersten Lebensjahren mit einem kontinuierlichen Abfall von der Perzentile nach unten manifest. Aufgrund der ovariellen Insuffizienz ist der pubertäre Wachstumsschub gegenüber gesunden Mädchen um ca. 5–10 cm geringer. Die Endgröße der Mädchen liegt unbehindert ca. 20 cm unter der genetischen Zielgröße.

Erste Berichte über eine positive Beeinflussung des Wachstums bei Mädchen mit UTS stammen aus den 1980er-Jahren [48]. Der Beginn einer wachstumsfördernden Therapie mit rhGH in einer supraphysiologischen/pharmakologischen Dosierung von 45–50 µg/kg/Tag wird in der Regel ab einem Alter von 4–5 Jahren empfohlen. Berichte, dass ein deutlich früherer Therapiebeginn (9 Monate bis 4 Jahre) mit einem deutlich größeren Erfolg der Therapie verbunden ist, sind durch Endlängendaten noch nicht belegt [49]. Ziel der Therapie mit rhGH ist eine Verbesserung der Endgröße der Mädchen um ca. 5–7 cm, wobei das Ansprechen auf die Therapie im 1. Behandlungsjahr den größten positiv prädiktiven Wert zur Abschätzung des Therapieerfolges darstellt [31, 50]. Der wachstumsfördernde Effekt der Therapie ist dosisabhängig, dennoch sind tägliche Dosen > 50 µg/kg aufgrund des nicht abschätzbaren Langzeitriskos nicht zu empfehlen. Neben der wachstumsfördernden Therapie ist die zeitgerechte Induktion der Pubertätsentwicklung durch die Gabe von Östrogenen für die betroffenen Mädchen von besonderer Bedeutung. Regelmäßige und engmaschige kardiologische Kontrollen sind fester Bestandteil in der Betreuung von Mädchen mit UTS [51, 52].

Genetische, primäre chondroossäre Wachstumsstörungen

Primäre chondroossäre Kleinwuchsformen werden in Skelettdysplasien (Defekte des Knochens als Gewebe) und Dysostosen (Defekte des Knochens als Organ) unterteilt [53]. Aktuell umfasst die Klassifikation 40 verschiedene Gruppen. Der Kleinwuchs ist bei 80–90 % der Skelettdysplasien das Leit-

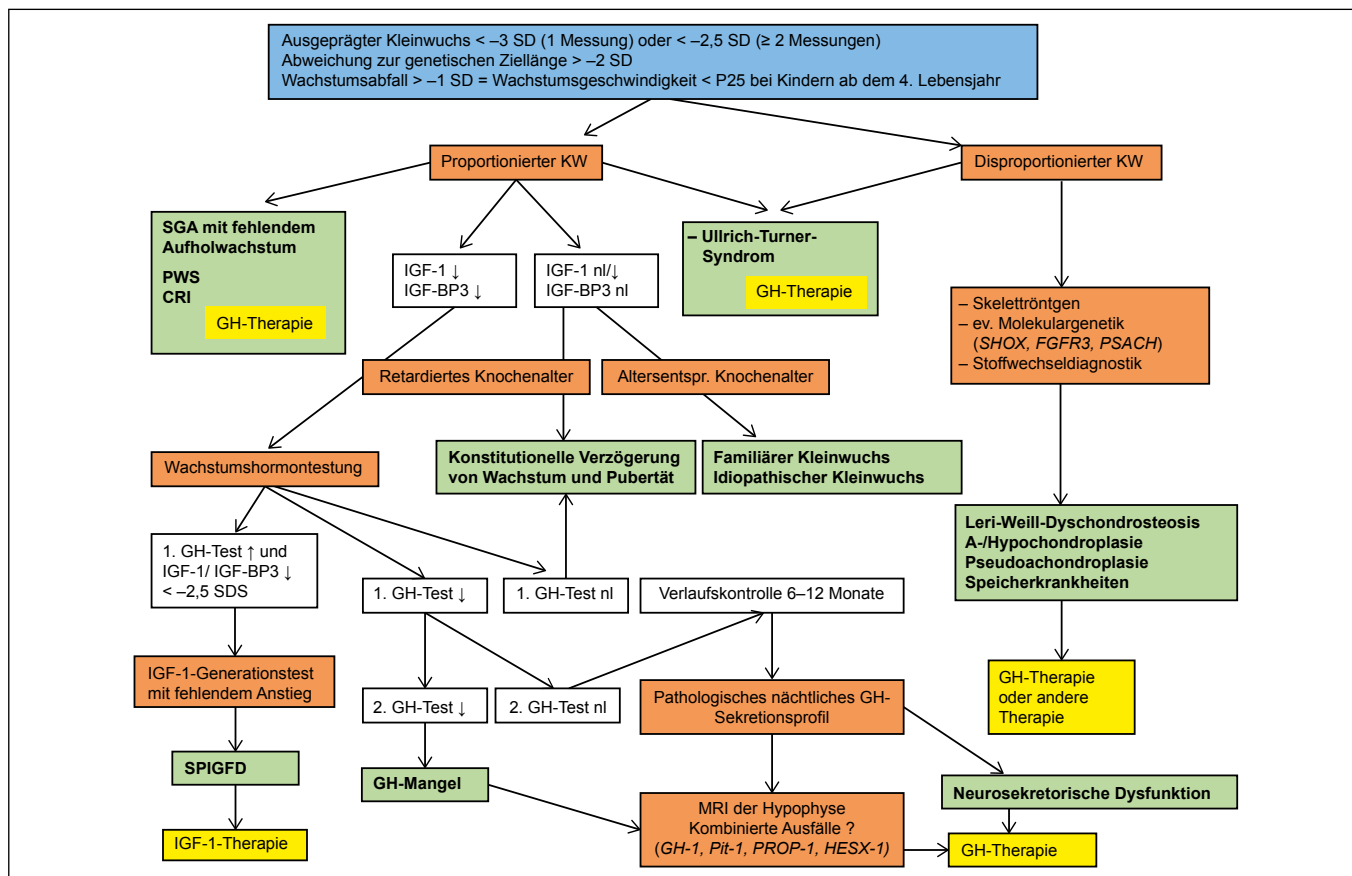


Abbildung 5: Stufenschema zur Abklärung von Wachstumsstörungen. Aus der Leitlinie „Abklärung Kleinwuchs/Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter“ der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKL). Stand 2009. Mit freundlicher Genehmigung der APEDÖ.

BP3: „binding protein“ 3; CRI: „chronic renal insufficiency“; GH: „growth hormone“; IGF: „insulin-like growth factor“; PWS: Prader-Willi-Syndrom; SGA: „small for gestational age“

symptom und kann bereits intrauterin oder erst postnatal auftreten. Skelettdysplasien können primär vorliegen oder Teil eines komplexen genetischen Syndroms sein (u. a. Ullrich-Turner-Syndrom, Noonan-Syndrom, Silver-Russel-Syndrom, 3M-Syndrom, DiGeorge-Syndrom etc.). Klinisch charakterisiert sind Skelettdysplasien durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Disproportion. Neben dem Rumpfkleinwuchs (spondylo-epiphysäre Dysplasie) und der Asymmetrie (Silver-Russel-Syndrom) werden akromele (Hand/Fuß verkürzt; z. B. trichorhinophalangeales Syndrom) von mesomelen (Unterarm/Unterschenkel verkürzt; z. B. Leri-Weill-Dyschondrosteosis, Ellis-van-Crefeld-Syndrom) und rhizomelen (Oberarm/Oberschenkel verkürzt; z. B. Typ Patterson-Lowry) Phänotypen unterschieden. Die genetische Evaluation der verschiedenen Kleinwuchsformen wurde rezent von Zabel und Lausch in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* dargestellt [54]. Im Kontext einer ausführlichen Familienanamnese und einer klinischen Fotodokumentation liefern Röntgenaufnahmen von Teilen des Skeletts oder ein gesamter Skelettstatus, und hier besonders die Beurteilung der Epiphysenfugen, meist die entscheidenden Hinweise für die Zuordnung zu einer bestimmten Krankheitsentität.

Nur ein geringer Teil der primären Wachstumsstörungen spricht auf pharmakologische Dosen einer wachstumsfördernden Therapie an. So werden beispielsweise Patienten mit Silver-Russel-Syndrom seit Jahren unter der Indikation einer SGA-Konstellation bei Geburt mit rhGH behandelt [55]. Eine eigenständige Indikation zur Therapie mit rhGH stellen seit 2007 Kinder mit SHOX-Mutationen dar, da bei diesen Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit der Therapie wie bei Mädchen mit UTS nachgewiesen wurde [56]. Die Behandlung erfolgt wie beim UTS durch die tägliche s.c. rhGH-Injektion von pharmakologischen Dosen von 45–50 µg/kg. Zum klinischen Spektrum dieser Erkrankung gehören Kinder mit einer autosomal-dominant vererbten Leri-Weill-Dyschondrosteosis, die klinisch neben dem mesomelen Kleinwuchs durch das Vorliegen einer vermehrten Krümmung des distalen Radius und einer Madelung-Deformität charakterisiert sind (Abb. 4). Diese Veränderung mit einer distalen Subluxation der Ulna nach dorsal (Bajonett-Zeichen) mit konsekutiver Supinationshemmung im Handgelenk kann auch bei Mädchen mit UTS angetroffen werden. Weitere schwere Formen aus der SHOX-Kleinwuchsgruppe sind das Xp-Mikrodeletions-syndrom und die mesomele Dysplasie Typ Langer. Neben heterozygoten und homozygoten Punktmutationen und Deletionen des SHOX-Gens werden in diese Gruppe auch Deletionen der pseudoautosomalen Region auf dem X- oder Y-Chromosom (PAR1) und Deletionen verschiedener SHOX-regulatorischer Sequenzen auf dem X-Chromosom subsummiert.

Der letale thanatophore Kleinwuchs (TD) gehört zusammen mit der Achondroplasie (ACH) und der mildesten Form der Hypochondroplasie (HCH) in die „Fibroblast growth factor receptor 3“- (FGFR3-) Familie der ossären Kleinwuchsformen. Klinisch sind diese Skelettdysplasien durch eine rhizomele Verkürzung der Extremitäten, einen relativ langen Rumpf und Fehlbildungen des Handskeletts sowie des Rippen thorax charakterisiert. Ein Röntgen der Lendenwirbelsäule a.p. und seitlich mit Nachweis einer fehlenden Progredienz der Interpedunkularabstände von kranial nach kaudal kann bei

der klinisch häufig schwer zu diagnostizierenden HCH wichtige Hinweise liefern. Kinder mit ACH und HCH weisen meist Geburtsmaße im unteren Normalbereich auf. Besonders in den ersten drei Lebensjahren bleiben die Kinder deutlich im Wachstum zurück, die Erwachsenengröße liegt bei Kindern mit ACH im Bereich zwischen 116 und 133 cm bei Frauen, zwischen 120 und 142 cm bei Männern und bei Kindern mit HCH zwischen 128 und 165 cm. Zahlreiche Therapieversuche mit rhGH zeigten ein sehr individuelles Ansprechen auf die Therapie, wobei positive Effekte vor allem in den ersten zwei Behandlungsjahren beobachtet wurden [57]. Die Körperproportionen wurden unter der Therapie nicht negativ beeinflusst. Dennoch kann aufgrund fehlender Daten zur Endgröße der Patienten unter Therapie keine generelle Empfehlung abgegeben werden. Erfolgversprechender scheint ein Therapieansatz mit einem langwirksamen Agonisten (BMN-111) des Typ-C-natriuretischen Peptids (CNP) durch Blockierung des bei ACH überaktivierten MAP-Kinase-Signalweges [58]. Im Tierexperiment konnten mit dieser Therapie eine Aufhebung der Zellausreifungsstörung in der Epiphyse und eine Verbesserung des Wachstums und des rhizomelen Phänotyps beobachtet werden. Die Daten konnten in Deutschland in einer noch nicht abgeschlossenen Phase-II-Studie an Kindern bestätigt werden.

■ Relevanz für die Praxis

Ein Kleinwuchs *per se* stellt noch keine Krankheitsentität dar und muss von einer Wachstumsstörung mit perzentilenflüchtigem Wachstum nach unten abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose umfasst eine Vielzahl von Krankheitsbildern. Die Abklärung erfordert ein strukturiertes Vorgehen nach von Fachgesellschaften erstellten Stufenschemata und eine gute Kooperation zwischen betreuenden Ärzten und Spezialambulanzen für pädiatrische Endokrinologie (Abb. 5). Der klinischen Befunderhebung kommt die zentrale Rolle zu, die laborbiochemischen und molekulargenetischen Untersuchungen dienen der Bestätigung. Die Differenzierung zwischen einer proportionierten und einer disproportionierten Wachstumsstörung liefert den entscheidenden Hinweis, ob von einer primären oder sekundären Wachstumsstörung auszugehen ist. Bei der weiteren Unterteilung von sekundären Wachstumsstörungen lag der Fokus aufgrund der therapeutischen Optionen > 40 Jahre lang am Wachstumshormon. Die Verfügbarkeit von rekombinantem IGF-1 zur Therapie schwerer Kleinwuchsformen macht ein Umdenken erforderlich. Wenn auch ähnlich arbiträr wie die Unterscheidung in „Kleinwuchs mit/ohne Wachstumshormonmangel“, erscheint eine Differenzierung in „Kleinwuchs mit primärem/sekundärem IGF-1-Mangel“ im Hinblick auf die therapeutischen Optionen sinnvoll.

■ Interessenkonflikt

K. K. ist Mitglied der Expertengruppe „Short Stature“ der Firma Ipsen, einem Hersteller von IGF-1, und Ko-Autor der „Endologic Library“ der Firma Merck Serono. K. K. erhielt zudem Vortragshonorare von den Firmen Pfizer und Novo Nordisk.

Literatur:

1. Bettendorf M, Dörr HG, Kapelari K, et al. Aktuelle Bewertung des IGF-1-Generations-tests. In: Dörr HG, Ranke MB (Hrsg). Bedeutung von IGF-1 als Diagnose- und Wirksamkeitsparameter. Wissenschaftliche Skripten, Auerbach, 2009; 89–93.
2. Rosenfeld RG. Molecular Mechanisms of IGF-1 Deficiency. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 1): 15–20.
3. Clayton PE, Ayoola O, Whatmore AJ. Patient selection for IGF-1 therapy. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 1): 28–34.
4. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, et al. Clinical review 89: small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2021–6.
5. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990; 345: 78–80.
6. Liu JP, Baker J, Perkins AS, et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell* 1993; 75: 59–72.
7. Schlegel W, Halbauer D, Raimann A, et al. IGF-1 expression patterns and regulation in growth plate chondrocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 327: 65–71.
8. Schlegel W, Raimann A, Halbauer D, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-1) E/Mechano Growth factor – a splice variant of IGF-1 within the growth plate. *PLoS One* 2013; 8: e76133.
9. Mayer M, Voigt M, Schmitt K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1999–2004 der Republik Österreich. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156: 49–56.
10. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 350: 70–94.
11. Gleiss A, Lassi M, Blümel P. Austrian height and body proportion references for children aged 4 to under 19 years. *Ann Hum Biol* 2013; 40: 324–32.
12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrists. Stanford University Press 2, Stanford, 1959.
13. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423–41.
14. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). Academic Press, London-New York-San Francisco, 1975.
15. Tanner JM. Growth regulation and the genetics of growth. *Prog Clin Biol* 1985; 200: 19–32.
16. Rikken B, Wit JM. Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1277–80.
17. Ranke MB. Treatment of adolescents and children with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 325–34.
18. Woelfle J. Wachstumshormonsensitivität und schwerer primärer Mangel an insulinähnlichem Wachstumsfaktor-1. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014; 162: 309–14.
19. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 101–13.
20. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone – a new inborn error of metabolism. *Isr J Med Sci* 1966; 2: 152–5.
21. Eshet R, Laron Z, Pertzelan A, et al. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 8–11.
22. Feigerlova E, Hwa V, Derr MA, et al. Current issues on molecular diagnosis of GH signaling defects. *Endocr Dev* 2013; 24: 118–27.
23. Laron Z, Klinger B, Erster B, et al. Effect of acute administration of insulin-like growth factor I in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet* 1988; 2: 1170–2.
24. Backeljauw PF, Kuntze J, Frane J, et al. Adult and near-adult height in patients with severe insulin-like growth factor-I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulin-like growth factor-I. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 47–56.
25. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, et al. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2219–26.
26. Shah A, Stanhope R, Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 1992; 304: 173–4.
27. Marin G, Domené HM, Barnes KM, et al. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 537–41.
28. Rosenbloom AL. Sex hormone priming for growth hormone stimulation testing in pre- and early adolescent children is evidence based. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 78–80.
29. Spiliotis BE, August GP, Hung W, et al. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251: 2223–30.
30. Fradkin JE. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist* 1993; 3: 108–14.
31. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1229–37.
32. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000; 355: 610–3.
33. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl 5): 41–7.
34. Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 416–25.
35. Sävedahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: e213–e217.
36. Mo D, Hardin DS, Erfurth EM, et al. Adult mortality or morbidity is not increased in childhood-onset growth hormone deficient patients who received pediatric GH treatment: an analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS). *Pituitary* 2014; 17: 477–85.
37. Bengtsson BA, Koppeschaar HP, Abs R, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. KIMS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4291–2.
38. Dörner G. Hormones and brain differentiation. Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York, 1976.
39. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small – an adaptive perspective. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 5–14.
40. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, et al.; International Small for Gestational Age Advisory Board 2003. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics* 2003; 111: 1253–61.
41. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3584–90.
42. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–22.
43. Phillips DIW, Hirst S, Clark PM, et al. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 592–6.
44. Jaquet D, Chevenne D, Czernichow P, et al. No evidence for a major beta-cell dysfunction in young adults born with intra-uterine growth retardation. *Pediatric Diabetes* 2000; 1: 181–5.
45. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, et al. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2153–8.
46. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27: 468–84.
47. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudo-autosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54–63.
48. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, et al. Results from the first 2 years of a clinical trial with recombinant DNA-derived human growth hormone (somatrem) in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 331: 59–69.
49. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3406–16.
50. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360–6.
51. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10–25.
52. Pinsky JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E994–E1003.
53. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 943–68.
54. Zabel B, Lausch E. Genetische Formen des Kleinwuchses und neue Behandlungskonzepte. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014; 162: 315–24.
55. Binder G, Liebl M, Woelfle J, et al. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 193–200.
56. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1383–E1392.
57. Mullis PE, Patel MS, Brickell PM, et al. Growth characteristics and response to growth hormone therapy in patients with hypochondroplasia: genetic linkage of the insulin-like growth factor I gene at chromosome 12q23 to the disease in a subgroup of these patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 265–74.
58. Laederich MB, Horton WA. FGFR3 targeting strategies for achondroplasia. *Expert Rev Mol Med* 2012; 14: e11.
59. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child* 2008; 93: 212–7.

Dr. Klaus Kapelari

Dr. Klaus Kapelari studierte Medizin an der Universität Innsbruck und verfasste seine Dissertation mit dem Titel „Aufklärung des molekularen Defektes bei Patienten mit Steroid-11 β -Hydroxylase-defizientem Adrenogenitalsyndrom“ am Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie, Abteilung Molekularbiologie. Nach 2-jähriger Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter an diesem Institut begann er 1995 seine Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. Seit 1998 leitet er dort die pädiatrisch-endokrinologische Ambulanz. Nach 2 Jahren als stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgruppe für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde übernahm er 2002 den Vorsitz und führte diesen bis 2009 fort. 2007 Erlangung des Aditivfacharztstitels für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Seit 2012 im Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel.



Wachstumshormontherapie:

Der neue easypod™

So „easy“ geht Adhärenz heute!



Saizen® und der neue easypod™ mit Sendestation:

- Drahtloser Datentransfer
- Verbesserte Adhärenzbeobachtung
- Kompatibel mit 29G, 30G und 31G Nadeln
- Persönliche Schulung und Weiterbetreuung zu Hause mit dem Einfach-wachsen-Patientenservice

saizen®

Merck Serono | Die Therapie im Blick

Wirkung von Testosteron auf Haut und Haare

D. Kopera

Kurzfassung: Testosteron – das wichtigste Androgen – wird ab der Adrenarche bei beiden Geschlechtern in mehr oder weniger großen Mengen gebildet. Die Bildung erfolgt bei Männern in den Hoden, bei Frauen in den Ovarien und bei beiden Geschlechtern in geringen Mengen in den Nebennieren. Im Blut zirkuliert es einerseits SHBG-gebunden, andererseits als wirksames und freies Testosteron, das auf die verschiedenen Organe eine unterschiedlich starke Wirkung ausübt. Es beeinflusst die Ausbildung des männlichen Phänotyps, den Aufbau der Muskelmasse, die Knochendichte sowie den Fett- und Zuckerstoffwechsel. Auf Haut und Hautanhangsgebilde

hat Testosteron eine besondere Wirkung: Es stimuliert die Talgdrüsen (führt zu Seborrhö) und reguliert das Haarwachstum.

Schlüsselwörter: Testosteron, Seborrhö, Akne, androgenetische Alopezie, Hirsutismus

Abstract: Effects of Testosterone on Hair and Skin. Testosterone is the most important androgen. Testosterone production starts from adrenarche in both sexes, in males in the testes, in females in the ovaries, and in both sexes to a lesser extent also in the adrenal cortex. Circulating in blood, it is partially attached to sex hor-

mone-binding globulin; the free part represents the active steroid affecting various organs to a certain extent. Testosterone is responsible for the formation of the male phenotype, the development of muscular tissue, the bone density, and in a certain way it influences the fat and sugar metabolism. It also has a big impact on skin, skin appendages, and hair in particular. Testosterone increases sebum production and controls hair growth as well as hair loss. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (1): 16–9.**

Key words: testosterone, seborrhea, acne, androgenetic alopecia, hirsutism

■ Wirkung von Testosteron auf die Haut

Der geschlechtsspezifische Hormonhaushalt bewirkt, dass sich die männliche Haut von der weiblichen strukturell unterscheidet. Die männliche Epidermis ist etwa 20 % dicker, sie ist dichter, kann mehr Feuchtigkeit speichern und beinhaltet in jedem Lebensalter mehr Kollagen, was wiederum höhere Spannkraft und Straffheit bedingt [1].

Akne

Androgene stimulieren die Talgproduktion, weshalb die männliche Haut fetter und grobporiger ist [2]. In talgdrüsenreichen Hautarealen (Gesicht, Brust, Rücken, Schulterpartie) entstehen durch vermehrte Talgproduktion und follikuläre Hyperkeratose sowohl bei Männern als auch bei Frauen Hautunreinheiten und Akne (Abb. 1). Der vermehrt gebildete Talg kann aufgrund der überdurchschnittlichen Verhornung nicht abfließen und sammelt sich in der Haut an. Die so entstehenden primären Akne-Effloreszenzen, die Komedonen (Mitesser), stellen Talgdepots dar, die einen idealen Nährboden für Standortmikroorganismen bieten: Kokken, Hefepilze und Anaerobier (*Propionibacterium acnes*) vermehren sich so aufgrund des optimalen Nahrungsangebots rasch. Sie verstoffwechseln den Talg aber nur zum Teil, sodass freie Fettsäuren übrig bleiben. Diese freien Säuren greifen das Follikelepithel an und gelangen in die Umgebung. Die Säurewirkung führt zur Irritation und durch immunochemische Reize (Chemotaxis) werden Granulozyten angelockt, die im Rahmen einer Entzündungsreaktion diese Irritation bekämpfen. Sekundäre Akne-Effloreszenzen wie Papeln und Pusteln sind die Folge. Bei schwerem Krankheitsverlauf entstehen daraus entzündliche Knoten und Zysten. Diese sind mitunter begleitet von Schweißdrüsenentzündungen und fistulierenden Abszessen (vor allem axillär, inguinal und perineal). Diese Form der Akne wurde früher als *Acne conglobata* und wird heute als *Acne inversa* bezeichnet. Die frühzeitige Behandlung schon milder Formen von Akne

kann eine der wesentlichen Spätfolgen, die Bildung von Narben, meist verhindern.

Behandlung der Akne

Erste Behandlungsversuche werden meist mit keratolytischen Externa (Schälcremes und -gels mit verschiedenen Säuren oder Benzoylperoxid) mitunter in Kombination mit niedrig dosierten systemischen Tetrazyklinen angestrebt. Wenn diese Erstbehandlung nicht zur zufriedenstellenden Besserung führt, werden bei Frauen als nächste Behandlungsstrategie oft Östrogene und Antiandrogene in Form von oralen Antikonzeptiva verordnet. Bei Männern kommen in zweiter Linie systemische Retinoide (Isotretinoid) zum Einsatz. Da Retinoide teratogen sind, ist die Verordnung bei Frauen nur in Kombination mit verlässlichen Verhütungsmitteln und regelmäßigen Schwangerschaftstests zulässig.



Abbildung 1: *Acne papulopustulosa*. © Universitätsklinik für Dermatologie Graz. Mit freundlicher Genehmigung.

Eingelangt am 5. März 2014; angenommen nach Revision am 14. Oktober 2014
Aus der Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Daisy Kopera, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Graz, A-8010 Graz, Auenbruggerplatz 8; E-Mail: daisy.kopera@medunigraz.at

Geschlechtsspezifische Zusammenhänge

Ein wesentlicher Schädigungsfaktor für die männliche Gesichtshaut ist die tägliche Rasur. Durch die Austrocknung kann es zu Irritationen, Rötungen und zur Schuppung kommen. Schnittverletzungen können zudem lästige Blutungen verursachen und narbig abheilen. Während früher die tägliche männliche Hautpflege damit erledigt war, hat sich eine erweiterte Hautpflege für den Mann mittlerweile etabliert. So gibt es auf den Hauttyp und speziell auf die jeweiligen Bedürfnisse abgestimmte Cremes und Seren. Aber auch für die übrige Haut gilt: Jeder Wasserkontakt laugt Fett aus der Haut heraus, ihre Schutzfunktion wird dadurch gestört und macht sie anfällig für Ekzeme und andere Hauterkrankungen.

Es wurde nachgewiesen, dass Testosteron negative Auswirkungen auf die epidermale Barrierefunktion der Haut hat. Daraus ist abzuleiten, dass die männliche Haut diesbezüglich anfälliger ist als die weibliche [3]. Männerhaut regeneriert einerseits schneller, weil der Zellumsatz höher ist, andererseits läuft die Wundheilung bei Männern testosteronbedingt langsamer ab als bei Frauen [4]. Regelmäßige Nachlieferung von Fett und Feuchtigkeit in Form von Körpermilch nach dem Duschen kann Austrocknung und exsikkationsbedingter Ekzemanfälligkeit vorbeugen.

Bei Frauen kann es durch eine Hyperandrogenämie und eine dadurch erhöhte Talgdrüsenaktivität nicht nur zu fettiger Haut, stark fettenden Haaren und Akne kommen, sondern auch zu charakteristischen hormonassoziierten Symptomenkomplexen wie dem so genannten SAHA-Syndrom (Seborrhö, Akne, Hirsutismus, Alopezie) und zur *Acanthosis nigricans* (Neigung zur Hyperpigmentierung und zu samtartiger Hyperkeratose in Hautfalten) kommen. Der Ausprägungsgrad ist individuell sehr unterschiedlich. Diese Symptome können jedenfalls Hinweise auf das Vorliegen eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) oder anderer seltener Ursachen wie adrenogenitales Syndrom oder Cushing-Syndrom sein [5] und sollten Anlass zu einer genauen Abklärung geben.

Testosteron und Hautalterung

In Bezug auf die Hautalterung gibt es wenig evidenzbasierte Literatur [6]. Aus den wenigen Untersuchungen zu diesem Thema geht jedoch hervor, dass es keine gravierenden Unterschiede der Alterungsprozesse von Männern und Frauen gibt, jedoch Männer tendenziell mehr Alterswarzen und Frauen mehr Altersflecken entwickeln [7]. Für die Bildung von Falten und Runzeln sind bei beiden Geschlechtern die Summe der UV-Licht-Expositionsstunden und der Hauttyp nach Fitzpatrick (Lichtempfindlichkeit) ausschlaggebend [8]. Berichten zufolge sollen mehr Männer als Frauen an Melanomen erkranken und sterben [9]. Das kann dadurch bedingt sein, dass Frauen früher und konsequenter exponierte Areale mit UV-Filtern schützen als Männer [10]. Jedenfalls könnte dies den Rückschluss zulassen, dass Männer intensiveren Lichtschutz betreiben sollten.

■ Wirkung von Testosteron auf das Haarwachstum

Haarwurzeln entstehen im 3. Embryonalmonat. Die gesamte Hautoberfläche (ausgenommen Handflächen, Fußsohlen

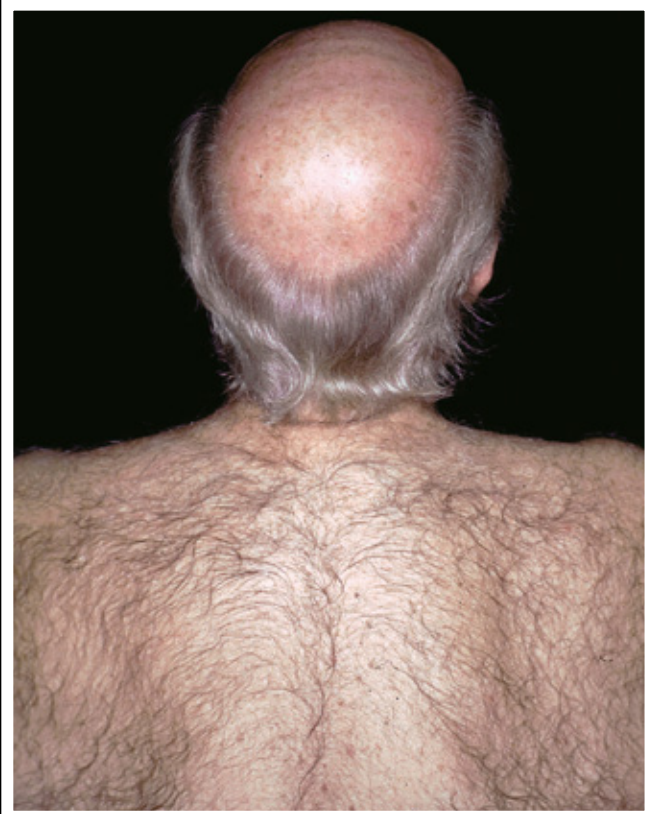


Abbildung 2: Androgengesteuertes Haarwachstum. © Universitätsklinik für Dermatologie Graz. Mit freundlicher Genehmigung.

und Halbschleimhäute) ist von Haarfollikeln besetzt. Jeder hat bereits bei seiner Anlage ein genetisch vorprogrammiertes Wachstumsprogramm, das informiert, wann im Leben auf welchen Reiz hin und an welcher Körperstelle ein Haar wachsen oder ausfallen wird. Meist sind die Testosteron- bzw. Androgenspiegel bei hormonell bedingtem Haarausfall weder bei Männern noch bei Frauen nachweisbar erhöht. Hier spielt die genetisch determinierte, individuell verschieden ausgeprägte Sensibilität der Haarfollikel gegenüber den vorhandenen Androgenen eine wesentliche Rolle.

Haarwachstum bei Männern

Als wesentliches Steuerungshormon für das Haarwachstum bei Männern fungiert Dihydrotestosteron, das durch die 5 α -Reduktase aus Testosteron metabolisiert wird und (für die Haarwurzeln) das wirksamste Androgen bei Männern darstellt. Dihydrotestosteron ist es, das Haarfollikel in bestimmten Kopfhautregionen „verkümmern“ lässt, was zum typischen klinischen Bild des hormonell bedingten Haarausfalls, der androgenetischen Alopezie, führt [11]. Die Ausprägung der so genannten „männlichen Glatze“ kann anhand des 7-stufigen Norwood-Hamilton-Schemas graduiert werden (siehe dazu http://www.medizininfo.de/hautundhaar/haar/haarausfall/androgenetische_alopezie.shtml#Hamilton-Norwood-Schema) [12]. Anders verhalten sich Haarfollikel am männlichen Körper: Dihydrotestosteron regt das Haarwachstum an Brust, Rücken und Beinen an, sodass mit zunehmendem Alter die Körperbehaarung bei Männern zunimmt (Abb. 2).

Durch 5 α -Reduktase-Hemmer wie Finasterid kann die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron vermindert und so die androgenetische Alopezie erfolgreich behan-



Abbildung 3: Hirsutismus. Androgenbedingtes thorakales Haarwachstum. © Kopera

delt und ihr vorgebeugt werden [13]. Darüber hinaus kann das Haarwachstum mit anderen Mitteln, die keinen Einfluss auf den Androgenstoffwechsel haben, stimuliert werden (z. B. Minoxidil).

Die psychosomatischen Auswirkungen von hormonell bedingtem Haarausfall bei Männern wurden im Rahmen einer multinationalen Telefonumfrage erhoben. Diese ergab unter anderem, dass > 60 % der > 1500 Befragten eine negative Auswirkung des Haarausfalls auf ihr Selbstbewusstsein bejahen und sogar 21 % depressive Zustände wegen übermäßigen Haarverlusts bzw. Glatzenbildung angeben [14].

Haarwachstum bei Frauen

Androgenetische Alopezie

Bei hormonell bedingtem Haarausfall bei Frauen mit hohem Dihydroepiandrosteron bzw. Androstendion und/oder niedriger Aromataseaktivität wird vermehrt Testosteron und daraus Dihydrotestosteron gebildet (siehe dazu www.nature.com/jid/journal/v126/n9/fig_tab/5700344f6.html#figure-title) [15], was zur Bildung der androgenetischen Alopezie beiträgt („AGA female type“). Das klinische Bild des weiblichen hormonell bedingten Haarausfalls ist anders als jenes bei Männern: Es kommt zu einer graduellen Ausdünnung der Haardichte im Parietalbereich (Grad I–III nach Ludwig; siehe dazu www.med-haarverpflanzung.de/images/haarausfall_frauen.gif) [16], jedoch bleibt die vordere Haaransatzlinie erhalten. Therapeutisch können in manchen Fällen Antiandrogene den Haarausfall vermindern.

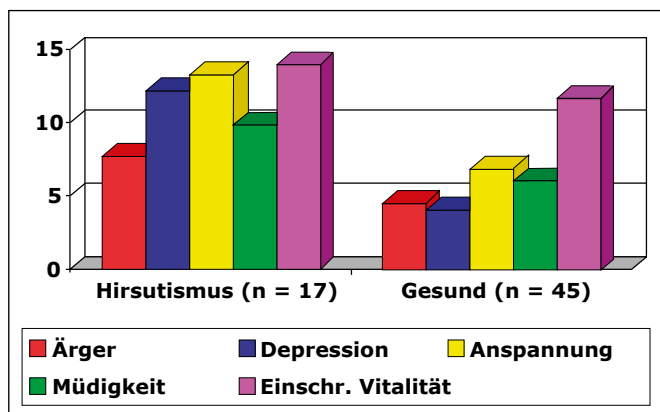


Abbildung 5: Psychosoziale Komorbidität und Hirsutismus. Erstellt nach Daten aus [19].



Abbildung 4: Hirsutismus. Vermehrtes Haarwachstum in androgensensibler Region. © Universitätsklinik für Dermatologie Graz. Mit freundlicher Genehmigung.

Während Finasterid bei gebärfähigen Frauen aufgrund der möglichen Maskulinisierung männlicher Föten in der Behandlung des hormonell bedingten Haarausfalls nicht zur Anwendung kommt, hat sich in mehreren klinischen Studien an Frauen nach der Menopause gezeigt, dass es auch beim weiblichen Typ der androgenetischen Alopezie erfolgreich zum Stopp des weiteren Haarverlusts eingesetzt werden kann [17, 18].

Hirsutismus

Das Ausmaß der Körperbehaarung variiert zwischen verschiedenen Kulturen und ethnischen Gruppen. Deshalb ist es wichtig, zwischen androgenabhängigem Hirsutismus und verstärkter Vellusbehaarung bei Frauen mediterraner oder indischer Abstammung zu unterscheiden. Hirsutismus bezeichnet mehr oder weniger ausgeprägtes Haarwachstum (entsprechend dem männlichen Phänotyp bei Frauen) und betrifft ca. 5 % aller Frauen (Abb. 3 und 4).

Aus internistischer Sicht kann Hirsutismus vielfältige Ursachen haben: Neben seltenen Ursachen wie Ovarial- und Nebennierentumoren, adrenalem Syndrom, Insulinresistenz bei metabolischen Dysfunktionen und Morbus Cushing ist das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter. Sie betrifft ca. 5–10 % aller Frauen. Mit > 70 % ist PCOS die häufigste Ursache von Hirsutismus und sollte auch bei Frauen mit normalem Zyklus in Erwägung gezogen werden.

Hirsute Frauen müssen keinen erhöhten Testosteronspiegel aufweisen, jedoch kann trotzdem eine Hyperandrogenämie vorliegen. Das sehr komplexe Wechselspiel zwischen erhöhter LH/FSH-Ratio und demzufolge erhöhter GnRH-Ausschüttung und dem Insulinstoffwechsel bei Frauen mit PCOS nimmt direkten und indirekten Einfluss auf den Serumandrogenspiegel und führt zu tatsächlich messbarer oder relativer Hyperandrogenämie. Darüber hinaus wirkt Insulin synergistisch mit LH auf die Thekazellen und verursacht eine weitere Steigerung der Androgenproduktion. Weiters inhibiert Insulin die Produktion von SHBG in der Leber, welches für die Bindung von Testosteron verantwortlich ist. Dies führt zu erhöhtem freiem Testosteron, während das Gesamttestosteron im oberen Normbereich oder nur leicht erhöht sein kann [19].

Hirsutismus kann negative Auswirkungen auf das psychosoziale Wohlbefinden und Verhalten betroffener Frauen haben (Abb. 5) [20]. Die Behandlung des Hirsutismus muss in-

dividuell und interdisziplinär auf den jeweiligen Fall abgestimmt werden. Meist führt die Kombination von mehreren Behandlungsansätzen, wie z. B. Antiandrogene, Insulin-Sensitizer, lichtassistierte Epilation mit Laser- oder IPL-Technologie, zum Ziel.

■ Relevanz für die Praxis

Testosteron ist in Bezug auf Haut und Hautanhangsgebilde ein wirksames Steuerungshormon für das Haarwachstum und die Talgproduktion. Durch Seborrhö verursacht es Akne und Hautunreinheiten. In manchen Körperarealen bedingt es Haarausfall, in anderen regt es das Haarwachstum an. Ausschlaggebend für die Ausprägung dieser Symptome ist nicht nur die verfügbare Menge an Testosteron, sondern vor allem die genetisch determinierte Sensitivität der Talgdrüsen und Haarfollikel auf Androgene.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, im Zusammenhang mit diesem Beitrag in keinem Interessenkonflikt jeglicher Art zu stehen.

Literatur:

- Markova MS, Zeskand J, McEntee B, et al. A role for the androgen receptor in collagen content of the skin. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 1052–6.
- Baumann L. Acne. In: Baumann L, Weisberg E (ed). *Cosmetic dermatology: principles and practice*. McGraw-Hill, New York, 2002; 55–61.
- Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 443–51.
- Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest* 2002; 110: 615–24.
- Dalamaga M, Papadavid E, Basios G, et al. Ovarian SAHA syndrome is associated with a more insulin-resistant profile and represents an independent risk factor for glucose abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 922–30.
- Mercurio MG. Gender and dermatology. *J Gend Specif Med* 1998; 1: 16–20.
- Chung JH, Lee SH, Youn CS, et al. Cutaneous photodamage in Koreans: influence of sex, sun exposure, smoking, and skin color. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1043–51.
- Akiba S, Shinkura R, Miyamoto K, et al. Influence of chronic UV exposure and lifestyle on facial skin photo-aging – results from a pilot study. *J Epidemiol* 1999; 9 (Suppl 6): S136–S142.
- United States Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics: 1999–2007 incidence and mortality web-based report. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2010. <http://www.cdc.gov/uscs>
- Stoebner-Delbarre A, Thezenas S, Kuntz C, et al. [Sun exposure and sun protection behavior and attitudes among the French population]. *Ann Dermatol Venerol* 2005; 132: 652–7.
- Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2009; 16: 246–53.
- Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951; 53: 708–28.
- Kaufman KD, Girman CJ, Round EM, et al. Progression of hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss): long-term (5-year) controlled observational data in placebo-treated patients. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 407–11.
- Alfonso M, Richter-Appelt H, Tosti A, et al. The psychosocial impact of hair loss among men: a multinational European study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1829–36.
- Thornton M, Nelson LD, Taylor AH, et al. The modulation of aromatase and estrogen receptor alpha in cultured human dermal papilla cells by dexamethasone: a novel mechanism for selective action of estrogen via estrogen receptor beta? *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2010–8.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247–54.
- Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, et al. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol* 2006; 142: 298–302.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B. Evidence-based treatments for female pattern hair loss: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 167: 995–1010.
- Kopera D, Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Endocrinology of hirsutism. *Int J Trichology* 2010; 2: 30–5.
- Barth JH, Catalan J, Cherry CA, et al. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res* 1993; 37: 615–9.

Univ.-Prof. Dr. med. Daisy Kopera

Ausbildung: Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, 1984 Promotion, 1987 Abschluss Allgemeinmedizin, 1992 Abschluss Fachärztin für Dermatologie, 1998 Habilitation.

Ärztliche Tätigkeit: 1984–1987 Ausbildung Allgemeinmedizin, 1988–1992 Ausbildung Fachärztin für Dermatologie an der Universitätsklinik für Dermatologie in Graz, 1995–2013 Leiterin der Laserambulanz, der Ambulanz für Akne und Gesichtsdermatosen und der Ambulanz für Haar- und Kopfhauterkrankungen. Seit 2013 Aufbau und Leitung des Zentrums für ästhetische Medizin.

Arbeitsgebiete: Hochenergielaser in der Dermatologie, Akne und Gesichtsdermatosen, Haar- und Kopfhauterkrankungen, ästhetische Dermatologie, Hautalterung und Prävention.



Der Schilddrüsenfall: Eitrige Thyreoiditis

A. Gessl

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

Ein 13-Jähriger wird mit seit 6 Wochen bestehender schmerzhafter Schwellung des linken Schilddrüsenlappens vorgestellt. Das Labor (Tab. 1) zeigt eine Euthyreose, eine diskrete CRP-Erhöhung sowie eine mittelgradig erhöhte Blutsenkungsreaktion. Im Ultraschall zeigt sich ein normaler rechter Schilddrüsenlappen (Abb. 1a) sowie ein vergrößerter linker Lappen mit einer unregelmäßig begrenzten Raumforderung mit zen-

traler Aufhellung und angedeutetem zystischem Anteil lateral (Abb. 1b).

Die Feinnadelpunktion zeigt ein entzündliches Zellbild mit deutlicher histiozytärer Zellreaktion und Granulationsgewebe. Die Ultraschallkontrolle nach einer Woche zeigt links den zystischen Anteil eher kleiner, die echoreichen Aufhellungen sind nun links perlchnurartig dar-

stellbar (Abb. 2a–3b). Der Patient wird links hemithyreoidektomiert. Die Histologie ergibt eine chronisch rezidivierende Entzündung und einen Nachweis von Pilzhypen und bakteriellen Keimen.

Diagnose: Eitrige Thyreoiditis, vermutlich im Rahmen eines persistierenden Sinus piriformis links.

Die milde Klinik sowie die nur leicht erhöhten Entzündungsparameter lassen an eine subakute Thyreoiditis de Quervain denken. Aufgrund der Kollikulation sowie des extrem seltenen Auftretens einer subakuten Thyreoiditis in der Kindheit [1] ist aber an eine eitrige Thyreoiditis zu denken, weshalb eine Feinnadelpunktion erfolgte. Das Ergebnis unterstützte die Verdachtsdiagnose. Die echoreichen Signale in den Abbildungen 2a und 2b sind als Lufteinschlüsse zu interpretieren. Die Sinus-piriformis-Fistel geht (fast immer linksseitig) vom Rachen (Sinus piriformis) im Rahmen einer Anomalie der 3. und 4. Schlundtasche zur Schilddrüsenkapsel [1]. Auf diese Weise können Erreger (Bakterien, Pilze) die Schilddrüse, die aufgrund ihrer hohen Jodkonzentration, des hohen Gehalts an reaktiven Sauerstoffverbindungen sowie ihrer Kapsel sehr selten von Infektionen betroffen ist, errei-

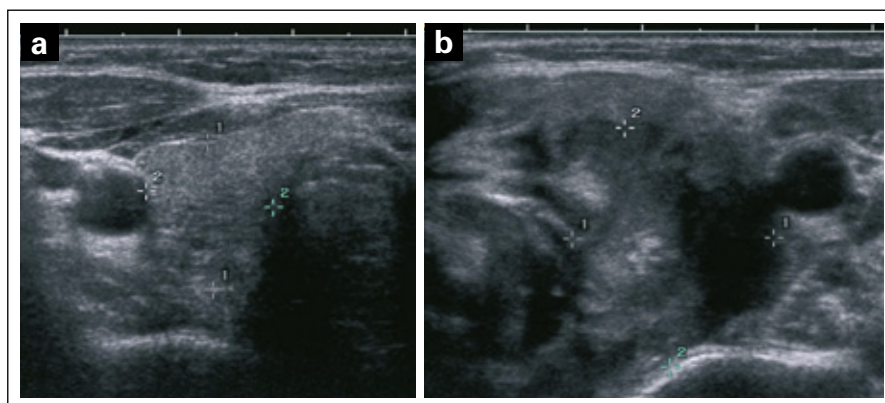


Abbildung 1: (a) Rechter Lappen quer. (b) Linker Lappen quer.

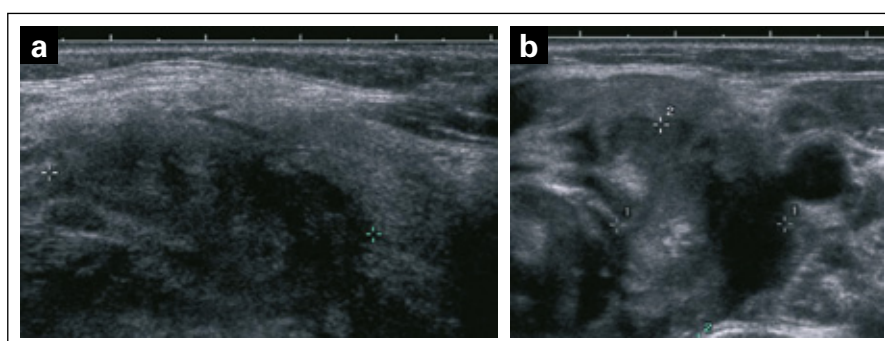


Abbildung 2: (a) Linker Lappen längs bei Erstbesuch. (b) Linker Lappen quer bei Erstbesuch.

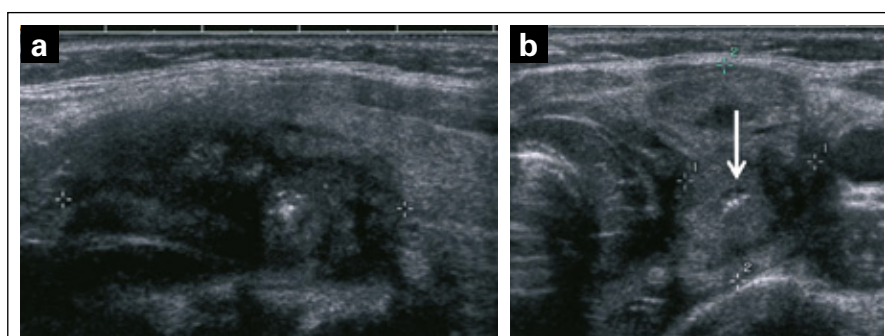


Abbildung 3: (a) Linker Lappen längs nach einer Woche. (b) Linker Lappen quer nach einer Woche.

Tabelle 1: Laboruntersuchung

TSH	1,91 µU/ml
CRP	1,28 mg/dl
Leukozyten	9,23 G/l
BSG	32/60 mm

TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon;
CRP: C-reaktives Protein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

chen [2]. Aufgrund der potenziellen Lebensgefahr einer eitrigen Thyreoiditis muss bei Verdacht auf Abszess rasch eine Feinnadelpunktion mit Erregernachweisen und eine empirische antibiotische Therapie angestrebt werden [2, 3].

Literatur:

1. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Eponym: de Quervain thyroiditis. Eur J Pediatr 2010; 70: 427–31.
2. Yolmo D, Madana J, Kalaiaresi R, et al. Retrospective case review of pyiform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. J Laryngol Otol 2012; 126: 737–42.

3. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. Thyroid 2010; 20: 247–55.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Alois Gessl
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: alois.gessl@meduniwien.ac.at

News-Screen

B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran

■ The Onset Time of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis (AIT) Depends on AIT Type

Tomisti L, et al. Eur J Endocrinol 2014; 171: 363–8.

Abstract

Objective: Considering the different pathogenic mechanisms of the two main forms of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT), we ascertained whether this results in a different onset time as well.

Design and Methods: We retrospectively analyzed the clinical records of 200 consecutive AIT patients (157 men and 43 women; mean age 62.2 ± 12.6 years) referred to our department from 1987 to 2012. The onset time of AIT was defined as the time elapsed from the beginning of amiodarone therapy and the first diagnosis of thyrotoxicosis, expressed in months. Factors associated with the onset time of AIT were evaluated by univariate and multivariate analyses.

Results: The median onset time of thyrotoxicosis was 3.5 months (95-% CI 2–6 months) in patients with type 1 AIT (AIT1) and 30 months (95-% CI 27–32 months; $p < 0.001$) in those with type 2 AIT (AIT2). Of the total number of patients, 5 % with AIT1 and 23 % with AIT2 ($p = 0.007$) developed thyrotoxicosis after amiodarone withdrawal. Factors affecting the onset time of thyrotoxicosis were the type of AIT and thyroid volume (TV).

Conclusions: The different pathogenic mechanisms of the two forms of AIT account for different onset times of thyrotoxicosis in the two groups. Patients with preexisting thyroid abnormalities (candidate to develop AIT1) may require a stricter follow-up during amiodarone therapy than those usually recommended. In AIT1, the onset of thyrotoxicosis after amiodarone withdrawal is rare, while AIT2 patients may require periodic tests for thyroid function longer after withdrawing amiodarone.

Hintergrund

Bei bis zu 15 % der Patienten, die wegen Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron behandelt werden, kann eine Hyperthyreose auftreten. Es wird angenommen, dass 2 Typen von

Amiodaron-induzierter Hyperthyreose (AIH) möglich sind. Typ-I-AIH entsteht, wenn das vom Amiodaron abgegebene Jod bei einer präexistenten Thyreopathie (Morbus Basedow, funktionelle Autonomie) eine Hyperthyreose hervorruft, während Typ-II-AIH möglicherweise durch eine inflammatorische Destruktion entsteht. Die Abgrenzung der beiden Hyperthyreoseformen voneinander ist wichtig für die richtige Therapiewahl. Es ist auch bekannt, dass AIH entweder während oder erst nach Ende der Amiodaron-Therapie auftreten kann. Die vorliegende Studie versucht eine Antwort darauf zu finden, ob das Zeitintervall zwischen Einleitung der Amiodaron-Therapie und Auftreten einer Hyperthyreose für die Abgrenzung einer AIH I von AIH II verwendet werden kann.

Studiendesign

- Retrospektive univariante und multivariante Analyse.
- Insgesamt wurden 200 Patienten (157 Männer, 43 Frauen) mit AIH eingeschlossen, die in der Zeit zwischen 1987 und 2012 klinisch betreut wurden. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt (mittleres Alter: 62).
- 42 Patienten (21 %) hatten AIH Typ I, 158 Patienten (79 %) hatten AIH Typ II.
- In der Typ-I-Gruppe waren Patienten mit Immunhyperthyreose vom Typ Basedow ($n = 8$), unifokaler Autonomie ($n = 6$) oder multifokaler Autonomie ($n = 28$).

Ergebnisse

- 19 % der Patienten mit AIH ($n = 38$) entwickelten die Hyperthyreose erst nach Absetzen der Amiodaron-Therapie (5 % der Typ-I- und 23 % der Typ-II-AIH; $p = 0,007$). Bis auf 2 Patienten haben alle Patienten (36/38), die erst nach dem Absetzen des Amiodaron eine AIH entwickelten, eine Typ-II-AIH. Das durchschnittliche Zeitintervall bis zur Entwicklung einer AIH betrug 5,5 Monate nach Ende der Therapie. Darüber hinaus waren diese 36 Patienten jünger im Vergleich zu jenen, die bereits während der Amiodaron-Therapie eine Hyperthyreose entwickelten.
- Patienten mit größerem Schilddrüsenvolumen wurden früher hyperthyreot als jene mit kleinerem Volumen.
- Die peripheren Schilddrüsenhormone (fT4, fT3) beim Typ I waren im Vergleich zum Typ II höher.

- Der Zeitpunkt des Auftretens der Hyperthyreose lag beim Typ I durchschnittlich bei 3,5 Monaten (95%-CI: 2–6 Monate), während die Hyperthyreose beim Typ II erst deutlich später (nach 30 Monaten) auftrat (95%-CI: 27–32 Monate; $p < 0,001$).

Relevanz der Studie

- Diese Studie mit der relativ großen Anzahl von 200 Patienten bestätigt einmal mehr, dass beide AIH-Formen (Typ I und Typ II) klinisch unterschiedlich sind.
- Typ-I-AIH tritt im Vergleich zu Typ-II-AIH früher auf. Dieses Erkenntnis hat therapierelevante Bedeutung.
- Typ-II-AIH-Patienten entwickeln schwerere Hyperthyreosen und zwar mehrheitlich nach Beendigung der Therapie.
- Patienten mit Typ-I-AIH würden nach dieser Studie eine intensivere Betreuung zu Beginn und während der Therapie mit Amiodaron benötigen, Typ-II-Patienten eine längere Nachsorge nach dem Absetzen der Therapie. Bei Patienten ohne präexistente Thyreopathie ist eine Nachsorgekontrolle bis 2 Jahre nach Therapieende sinnvoll.

■ Sorafenib in Radioactive Iodine-Refractory, Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial

Brose MS, et al. *Lancet* 2014; 384: 319–28.

Abstract

Background: Patients with radioactive iodine (^{131}I)-refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer have a poor prognosis because of the absence of effective treatment options. In this study, we assessed the efficacy and safety of orally administered sorafenib in the treatment of patients with this type of cancer.

Methods: In this multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (DECISION), we investigated sorafenib (400 mg orally twice daily) in patients with radioactive iodine-refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer that had progressed within the past 14 months. Adult patients (≥ 18 years of age) with this type of cancer were enrolled from 77 centres in 18 countries. To be eligible for inclusion, participants had to have at least 1 measurable lesion by CT or MRI according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST); Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2; adequate bone marrow, liver, and renal function; and serum thyroid-stimulating hormone concentration lower than 0.5 mIU/l. An interactive voice response system was used to randomly allocate participants in a 1:1 ratio to either sorafenib or matching placebo. Patients, investigators, and the study sponsor were masked to treatment assignment. The primary endpoint was progression-free survival, assessed every 8 weeks by central independent review. Analysis was by intention to treat. Pa-

tients in the placebo group could cross over to open-label sorafenib upon disease progression. Archival tumour tissue was examined for BRAF and RAS mutations, and serum thyroglobulin was measured at baseline and at each visit. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00984282, and with the EU Clinical Trials Register, number EudraCT 2009-012007-25.

Findings: Patients were randomly allocated on a 1:1 basis to sorafenib or placebo. The intention-to-treat population comprised 417 patients (207 in the sorafenib group and 210 in the placebo group) and the safety population was 416 patients (207 in the sorafenib group and 209 in the placebo group). Median progression-free survival was significantly longer in the sorafenib group (10.8 months) than in the placebo group (5.8 months; hazard ratio [HR] 0.59; 95% CI 0.45–0.76; $p < 0.0001$). Progression-free survival improved in all prespecified clinical and genetic biomarker subgroups, irrespective of mutation status. Adverse events occurred in 204 of 207 (98.6 %) patients receiving sorafenib during the double-blind period and in 183 of 209 (87.6 %) patients receiving placebo. Most adverse events were grade 1 or 2. The most frequent treatment-emergent adverse events in the sorafenib group were hand-foot skin reaction (76.3 %), diarrhoea (68.6 %), alopecia (67.1 %), and rash or desquamation (50.2 %).

Interpretation: Sorafenib significantly improved progression-free survival compared with placebo in patients with progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Adverse events were consistent with the known safety profile of sorafenib. These results suggest that sorafenib is a new treatment option for patients with progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

Hintergrund

Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms nach der Standardtherapie (Thyreoidektomie, Radiojodtherapie und Suppressionstherapie) ist im Allgemeinen ausgezeichnet. Leider werden bis zu 10 % der Patienten im Laufe der Nachsorge radiojodrefraktär und können deshalb keiner Radiojodtherapie mehr unterzogen werden. Die klassische Chemotherapie ist hier bekanntlich ineffektiv und wird nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Es ist daher unbestritten, dass bei radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom neue Therapiemethoden benötigt werden. Nach den Phase-I- und -II-Studien mit dem Tyrosinkinasehemmer (TKI) Sorafenib bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde nun durch die Phase-III-Studie der Stellenwert von Sorafenib für die Behandlung von metastasiertem und lokal progressivem Schilddrüsenkarzinom bestimmt.

Methode

- In diese Studie wurden 414 Patienten aus 77 Zentren und 18 Ländern eingeschlossen.
- Die Patienten waren > 18 Jahre und hatten ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes radiojodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom.
- Die Patienten mussten in den letzten 14 Monaten eine Progression gehabt und bisher keine Chemotherapie erhalten haben.

- Alle Patienten hatten Fernmetastasen (86 % pulmonale, 51 % Lymphknoten-, 27 % ossäre Metastasen). Die Patienten (n = 409) wurden randomisiert:
 - Gruppe 1 erhielt 400 mg Sorafenib 2x1 täglich (n = 207).
 - Gruppe 2 erhielt Placebo (n = 209).
- Die Behandlung wurde im Falle von Progression oder schweren Nebenwirkungen beendet.
- Serum-Thyreoglobulin diente als Tumormarker.
- Primärer Endpunkt:
 - Progressionsfreies Überleben. Dieses wurde alle 8 Wochen evaluiert.
- Sekundäre Endpunkte:
 - Gesamtüberleben
 - Zeit bis zur Progression
 - „Disease control rate“
 - Komplette oder partielle Response
 - „Stable disease“ für ≥ 4 Wochen und Dauer der Therapiereponse

Ergebnisse

- Die Sorafenib-Gruppe hatte ein progressionsfreies Überleben von 10,8 Monaten gegenüber 5,8 Monaten in der Placebogruppe.
- Eine partielle Remission wurde bei 12 % der Patienten erreicht.
- Bei 71 % der Patienten der Placebogruppe musste wegen Progression der Erkrankung eine Sorafenib-Therapie eingeleitet werden (Open-label-Sorafenib).
- Auch 20 % der Patienten der Sorafenib-Gruppe mussten nach der Studie mit anderen Therapien behandelt werden.
- Die objektivierbare Responderate (durch CT oder MR) war in der Sorafenib-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe.
- „Stable disease“ für mindestens 6 Monate trat bei der Sorafenib-Gruppe öfter als bei der Placebogruppe auf (42 % vs. 33 %).
- Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 11,1 Monate für Sorafenib gegenüber 5,7 Monaten in der Placebogruppe.
- Der Thyreoglobulinspiegel sank in der Sorafenib-Gruppe signifikant, nicht jedoch in der Placebogruppe.

Nebenwirkungen

Bei insgesamt 31 von 207 Patienten (15 %) der Sorafenib-Gruppe musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Hand-Fuß-Syndrom (76 %), Durchfall (69 %), Haarausfall (67 %), Hautausschlag (50 %), Gewichtsverlust (47 %), Hypertonie (41 %), Anorexia (32 %), orale Schleimhautentzündung (23 %), Juckreiz (20 %).

Relevanz der Studie

- Sorafenib verbessert bei Patienten mit progressivem radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant.
- Das Gesamtüberleben hat sich durch Sorafenib nicht verbessert.
- Sorafenib hat Nebenwirkungen, die vor einer möglichen Therapie zu berücksichtigen sind, vor allem bei älteren Patienten, die trotz Metastasierung eine relativ gute Lebensqualität haben.

- Die Therapie mit Sorafenib ist jedoch zweifelsohne bei Patienten mit signifikanter Progression bzw. lebensbedrohlicher Erkrankung sinnvoll. Die genauen Kriterien für den Therapiebeginn mit Sorafenib wurden nicht ganz klar definiert.

■ Obesity and the Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Pooled Analysis of Three Case-Control Studies

Xu L, et al. *Thyroid* 2014; 24: 966–74.

Abstract

Background: There is a correlation between temporal trends of obesity prevalence and papillary thyroid cancer (PTC) incidence in the United States. Obesity is a well-recognized risk factor for many cancers, but there are few studies on the association between obesity and PTC risk. We investigated the association between anthropometric measurements and PTC risk using pooled individual data from 3 case-control populations.

Methods: Height and weight information were obtained from 3 independent case-control studies, including 1917 patients with PTC (1360 women and 557 men) and 2127 cancer-free controls from the United States, Italy, and Germany. Body mass index (BMI), body fat percentage, and body surface area (BSA) were calculated. An unconditional logistic regression model was used to calculate odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs) with respect to risk of PTC, adjusted by age, sex, race/ethnicity, and study site.

Results: In the pooled population, for both men and women, an increased risk of PTC was found to be associated with greater weight, BMI, body fat percentage, and BSA, whereas a reduced risk of PTC was associated with greater height, in the pooled population for both men and women. Compared with normal-weight subjects (BMI 18.5–24.9 kg/m²), the ORs for overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) and obese (BMI ≥ 30 kg/m²) subjects were 1.72 [CI 1.48–2.00] and 4.17 [CI 3.41–5.10] respectively. Compared with the lowest quartile of BFP, the ORs for the highest quartile were 3.83 [CI 2.85–5.15] in women and 4.05 [CI 2.67–6.15] in men.

Conclusion: Anthropometric factors, especially BMI and body fat percentage, were significantly associated with increased risk of PTC. Future studies of anthropometric factors and PTC that incorporate intermediate factors, including adiposity and hormone biomarkers, are essential to help clarify potential mechanisms of the relationship.

Hintergrund

In den letzten Jahren wird eine Zunahme der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in den USA beobachtet und es ist davon auszugehen, dass dieser Trend auch in den nächsten Jahren weiter erhalten bleibt. Es wird angenommen, dass ein Drittel der amerikanischen Erwachsenen übergewichtig ist. Übergewicht ist bekanntlich mit einem Risiko für zahlreiche Karzinome behaftet. Bisher gibt es wenig Daten, die einen Zu-

sammenhang zwischen Adipositas und dem papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC) belegen. Die vorliegende Studie versucht, einen Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Risiko für PTC zu evaluieren.

Methode

- Die Autoren kombinierten die Daten von 3 separaten Fall-Kontroll-Studien in der Literatur.
- Insgesamt wurden Daten von 1917 Patienten mit PTC (1360 männlich, 557 weiblich) gesammelt.
- Als Kontrollgruppe dienten (n = 2127) karzinomfreie Personen aus den USA, Italien und Deutschland.
- Für die Klassifizierung der teilnehmenden Personen wurden Körpergröße und -gewicht berücksichtigt sowie für alle Patienten der Body-Mass-Index (BMI), der Körperfettanteil („body fat percentage“ [BFP]) und die Körperoberfläche („body surface area“ [BSA]) berechnet.

Relevanz der Studie

- Es besteht eine positive Korrelation zwischen höherem Body-Mass-Index (BMI) und höherem Körperfettanteil (BFP) und dem Risiko für PTC. Die genaue Ursache für diesen Zusammenhang ist nicht bekannt. Weitere Studien mit anthropometrischen Faktoren sowie Biomarkern sind notwendig, um den exakten Mechanismus zu klären.
- Diese Studie beweist einmal mehr die Relevanz der Normalgewichtigkeit.
- Die Frage, ob durch eine Gewichtsreduktion eine Risikoreduktion möglich ist, kann nach dieser Studie derzeit nicht beantwortet werden.

- Ein statistisches Rechenmodell wurde verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen Adipositas und PTC zu berechnen; Alter, Geschlecht, Ethnik usw. wurden berücksichtigt.

Ergebnisse

- Übergewicht (BMI 25–29,9 kg/m²) oder Adipositas (BMI $\geq$ 30 kg/m²) sind im Vergleich zu Personen mit Untergewicht oder Normalgewicht (BMI < 25 kg/m²) mit einem höheren Risiko für PTC behaftet.
- Auch größere BSA ist mit höherem Risiko für PTC assoziiert.

Korrespondenzadressen:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Amir Kurtaran
Vorstand des Instituts für Nuklear-
medizin

Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: amir.kurtaran@wienkav.at



Dr. Brigitta Schmoll-Hauer
Institut für Nuklearmedizin
Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail:
brigitta.schmoll-hauer@wienkav.at



Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines Pheochromocytoma and Paraganglioma

R. W. Gasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Department für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

■ Einleitung

Die Endocrine Society veröffentlichte im Juni 2014 eine aktuelle klinische Praxisleitlinie für das Management bei Patienten mit der Diagnose Phäochromozytom oder Paragangliom (PPGL) [1]. Das Ziel dieser Leitlinie ist die evidenzbasierte Versorgung dieser Patienten betreffend Diagnose, Therapie und Langzeitüberwachung.

Eine Task Force erarbeitete evidenzbasierte Empfehlungen entsprechend dem GRADE- („Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation“-) System [2]. Dabei wird die Stärke der jeweiligen Empfehlung (1: stark, 2: schwach) und die Qualität der Evidenz in 4 Stufen (+ sehr niedrig, ++ niedrig, +++ moderat, ++++ hoch) zum Ausdruck gebracht.

Die Guidelines behandeln 6 Fragestellungen bei PPGL-Patienten:

- Biochemische Abklärung
- Bildgebung
- Genetische Abklärung
- Perioperatives medizinisches Management
- Chirurgie
- Personalisiertes Patientenmanagement

Vorangestellt werden die aktuellen Definitionen von Phäochromozytom und Paragangliom sowie die Prävalenz und klinische Bedeutung dieser Erkrankungen. Der wichtigste Schritt ist es, bei einem Patienten die Möglichkeit eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms in Betracht zu ziehen. Im Vordergrund stehen typische Symptome wie starker Kopfschmerz, starkes Schwitzen, Tachykardie und Hypertonie, vor allem bei anfallsweisem Auftreten. Es sind jedoch verschiedene weitere klinische Hinweise, die eine Abklärung auf ein PPGL nahelegen (Details siehe [1], Tabellen 1–3), zu beachten.

■ Biochemische Untersuchungen zur Diagnose eines Phäochromozytoms und Paraganglioms

Als erster biochemischer Test auf ein PPGL wird die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine oder der fraktionierten Harn-Metanephrine empfohlen (1++++) [3]. Die Bestimmung der Harn-Metanephrine soll im 24-h-Harn unter gleichzeitiger Messung des Harn-Kreatinins zur Beurteilung der Harnsammelgenauigkeit erfolgen. Als Messmethode für Metanephrine wird die Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischen oder elektrochemischen Bestimmungsmethoden empfohlen (2++).

■ Präanalytik

Die Blutabnahme für Plasma-Metanephrine soll in liegender Position (30 Minuten Liegen) erfolgen und auch die Referenzwerte müssen im Liegen erhoben worden sein (2++). Eine Bestimmung der Plasma-Metanephrine beim sitzenden Patienten (z. B. aus organisatorischen Gründen) ergibt höhere Werte, unter Umständen auch falsch positive Ergebnisse. In diesem Fall muss die Bestimmung im Liegen wiederholt werden oder eine Bestimmung der Harn-Metanephrine erfolgen.

■ Interpretation und Follow-up

Alle Patienten mit positivem Testergebnis sollen adäquat dem Ausmaß der Befunderhöhung und der klinischen Präsentation entsprechend weiter abgeklärt werden (1++). Ein Problem sind grenzwertig erhöhte Werte für Plasma-Metanephrine: Auch hier wird eine Wiederholung der Bestimmung im Liegen empfohlen. Bei anhaltend erhöhtem Plasma-Normetanephrin kann ein Clonidin-Suppressionstest zur weiteren Abklärung durchgeführt werden (zur detaillierten Testanleitung siehe [1], Tabelle 6). Weitere Alternativen im Follow-up sind die Bestimmung der fraktionierten Harn-Metanephrine oder des Chromogranins A [4]. Bei grenzwertig erhöhten Metanephrinwerten und geringer Tumorstärke ist auch ein „Wait and retest“-Vorgehen vertretbar.

Gewisse Medikamente können falsch erhöhte Messwerte für Metanephrin oder Normetanephrin bewirken: Acetaminophen, Labetalol, Sotalol, α -Methyldopa, trizyklische Antidepressiva, Buspiron, Phenoxybenzamin, MAO-Hemmer, Sympathomimetika, Kokain, Sulphasalazin und Levodopa (Details siehe [1], Tabelle 7).

■ Bildgebung

Bildgebende Untersuchungen zur Lokalisation eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms sollen bei gesicherter biochemischer Diagnose initiiert werden (1++). Im Rahmen der Bildgebung muss auch das Vorliegen biochemisch negativer PPGLs in Betracht gezogen werden.

Als erste bildgebende Methode empfehlen die Guidelines eher eine Computertomographie (CT) als eine Magnetresonanztomographie („magnetic resonance imaging“ [MRI]) wegen der exzellenten Darstellung von Thorax, Abdomen und Becken (2+++). Bei Verwendung nichtionischer Kontrastmittel ist eine adrenerge Rezeptorblockade nicht notwendig. Eine Bildgebung mittels MRI wird in folgenden Situationen empfohlen: metastasierende PPGLs, Paragangliome von Schädelbasis und Hals, Vorliegen chirurgischer Clips, die Artefakte im CT verursachen, Kontrastmittelallergie, Patienten, bei de-

nen die Strahlenbelastung gering gehalten werden soll (1+++). Ein MRI darf nicht angewandt werden bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysma-Clips.

Funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung

Eine ^{123}I -Metajodobenzylguanidin- (MIBG-) Szintigraphie wird empfohlen bei vordiagnostizierten, metastasierenden PPGLs, wenn eine Radiotherapie mit ^{131}I -MIBG vorgesehen ist, sowie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Metastasierung oder bei Rezidivtumoren (2+). Auch bei allen anderen PPGLs kann die ^{123}I -MIBG-Szintigraphie mit unterschiedlicher Sensitivität angewandt werden, allerdings werden keine evidenzbasierten Empfehlungen ausgesprochen. Alternativen zur ^{123}I -MIBG-Szintigraphie sind PET-Untersuchungen mit ^{18}F -Fluorodopamin, ^{18}F -Fluorodihydroxy-Phenylalanin (^{18}F -FDOPA) oder ^{18}F -FDG beim Phäochromozytom; beim Paragangliom oder metastasierten Tumor sind ^{18}F -FDG-PET, ^{18}F -FDOPA oder eine Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung mit ^{111}In -DTPA- („diethylene triamine pentaacetic acid“-) Pentetreotid der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie überlegen, dazu erfolgen jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen.

Abschließend wird bei bekannten metastasierten PPGLs ein ^{18}F -FDG-PET/CT-Scanning empfohlen. Dieses ist der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie vorzuziehen (2+++).

■ Genetische Abklärung

Bei allen Patienten mit PPGL sollte eine genetische Untersuchung in Betracht gezogen werden (1+++). Bisher wurden 14 verschiedene PPGL-assoziierte Gene identifiziert: NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB und 7 weitere selten betroffene Gene (Details siehe [1]). Gründe, bei PPGL-Patienten eine genetische Untersuchung in Betracht zu ziehen, sind: (1) Mindestens $\frac{1}{3}$ der Betroffenen hat krankheitsverursachende Keimbahnmutationen, (2) Mutationen im SDHB-Gen führen bei mindestens 40 % der Patienten zur Metastasierung und (3) der Nachweis eines hereditären Syndroms kann zu einer früheren Diagnose und Therapie bei Angehörigen führen. Die Empfehlung, eine genetische Abklärung bei allen PPGL-Patienten in Betracht zu ziehen, heißt nicht, diese auch bei jedem Patienten durchzuführen. Es wird ein klinisch orientierter Algorithmus für Prioritäten zur genetischen Untersuchung bei PPGL-Patienten mit vermuteter Keimbahnmutation empfohlen (1+++).

Dieser Algorithmus (Details siehe [1], Abbildung 1) enthält differenzierte Empfehlungen für eine genetische Abklärung bei (a) Vorliegen eines Syndroms (z. B. von-Hippel-Lindau-Syndrom), (b) metastasierten Tumoren, (c) nicht metastasierten Schädelbasis- und Halstumoren, (d) nicht metastasierten extraadrenalen Tumoren und (e) nicht metastasierten adrenalen Tumoren. Falls kein (familiäres) Syndrom oder metastasierender Tumor vorliegt, kann die Priorität für eine genetische Untersuchung individuell beurteilt werden. Patienten < 45 Jahre haben ein 5-fach größeres Risiko für eine Mutation als Patienten > 45 Jahre [5]. Kinder mit PPGL haben eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Keimbahnmutation und sollten immer genetisch abgeklärt werden.

Es wird festgehalten, dass derzeit keine Evidenz für eine wahllose genetische Untersuchung besteht, sondern dass eine

selektive Abklärung gemäß dem Risiko für eine entsprechende Mutation erfolgen soll.

Patienten mit Paragangliom sollten auf eine SDH-Mutation untersucht werden und bei Metastasierung jedenfalls auf SDHB (2+++).

Genetische Untersuchungen bei PPGLs sollten im Rahmen des verfügbaren Gesundheitssystems erfolgen, eine Beratung sollte vor und nach dem Test zur Verfügung stehen und die Untersuchungen sollten nur in akkreditierten Labors durchgeführt werden.

■ Perioperatives medizinisches Management

Alle Patienten mit einem hormonaktiven PPGL sollten eine präoperative medikamentöse Blockade zur Vermeidung perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen erhalten (1++). Dabei ist die Gabe von α -adrenergen Rezeptorblockern erste Wahl (2++). Es können der unselektive α -Blocker Phenoxybenzamin oder der α_1 -selektive Blocker Doxazosin gegeben werden. Doxazosin erwies sich in retrospektiven Studien als effektiver und mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Die α -Blocker-Therapie muss 10–14 Tage vor der Operation begonnen werden. Kalziumkanalblocker können bei Patienten unter α -Blockade zusätzlich verabreicht werden. Die präoperative Gabe von β -adrenergen Rezeptorblockern ist zur Behandlung einer Tachykardie indiziert, jedoch nur zusätzlich nach der Verabreichung von α -Blockern (Details zur Therapie siehe [1], Tabelle 9). Labetalol mit der stärker β - als α -blockierenden Wirkung soll nicht als initiale Therapie gegeben werden. Metyrosin kann in Kombination mit α -Blockern gegeben werden. Präoperativ sollten auch eine natriumreiche Ernährung und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr eingehalten werden, um das Katecholamin-bedingte Volumsdefizit aufzufüllen und damit eine schwere postoperative Hypotonie zu vermeiden. Als präoperatives Therapieziel gilt ein Blutdruck von < 130/80 mmHg und eine Herzfrequenz von 60–70 Schlägen/Min. im Sitzen.

Ein Monitoring von Blutdruck, Herzfrequenz und Blutglukose mit entsprechender Therapieadaptation wird in der unmittelbar postoperativen Periode empfohlen (1++). Potenzielle postoperative Komplikationen sind: Hypertonie, Hypotonie, Hypoglykämie und Nebenniereninsuffizienz.

Die Bestimmung der Plasma- oder Harn-Metanephrine sollte im Follow-up zur Erkennung einer persistierenden Erkrankung erfolgen, eine lebenslange jährliche biochemische Kontrolle zur Erkennung eines Rezidivs oder einer Metastasierung wird empfohlen (2++). Um eine erfolgreiche Tumoresektion zu dokumentieren, wird die erste biochemische Kontrolle 2–4 Wochen nach der Operation empfohlen.

■ Chirurgie

Eine minimalinvasive (laparoskopische) Adrenalectomie wird für die meisten Phäochromozytome empfohlen (1++). Eine offene Resektion wird für große (> 6 cm) oder invasive Phäochromozytome empfohlen (1+); weiters wird auch für Para-

gangliome eine offene Resektion empfohlen, wobei jedoch eine laparoskopische Operation bei kleinen nichtinvasiven Paragangliomen möglich ist (2+).

Es gibt 2 etablierte laparoskopische Zugangswege für eine Resektion eines Phäochromozytoms: lateral transabdominal/transperitoneal oder posterior retroperitoneal. Über den angewandten Zugangsweg muss individuell entschieden werden.

Eine partielle Adrenalectomie ist bei ausgewählten Patienten möglich, z. B. bei jenen mit hereditärem Phäochromozytom und kleinen Tumoren, die schon einer kontralateralen kompletten Adrenalectomie unterzogen wurden, um eine Nebeniereninsuffizienz zu vermeiden (2+).

■ Personalisiertes Management

In Anbetracht der verschiedenen Genotyp-Phänotyp-Präsentationen hereditärer PPGLs wird eine personalisierte Vorgehensweise für das Patientenmanagement (Labor, Bildgebung, Chirurgie und Follow-up) empfohlen (nicht graduierte Empfehlung). Es werden zahlreiche detaillierte Angaben zur differenzierten klinischen Präsentation der PPGLs aufgelistet. Plasma-Methoxytyramin ist ein möglicher Marker für metastasierende PPGLs, die Dopamin produzieren [6].

Ein Entscheidungsalgorithmus für die funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung im Rahmen einer individuellen personalisierten Tumorlokalisation wird vorgestellt (Details siehe [1], Abbildung 2). Folgende Lokalisationsmethoden werden für differenzierte klinische Konstellationen angeführt: ^{18}F -DOPA-PET, ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie, ^{123}I -MIBG-Szintigraphie und ^{18}F -FDG-PET.

Das chirurgische Vorgehen sollte in personalisierter Weise erfolgen.

Alle Mutationsträger mit PPGL sollten jährlich biochemisch kontrolliert werden. Eine periodische Bildgebung mittels MRI sollte erfolgen, auch um biochemisch stumme Tumoren zu erfassen. Zur Vermeidung ionisierender Strahlung sollten CT und nuklearmedizinische Bildgebung nur zur weiteren Charakterisierung nachgewiesener Tumoren eingesetzt werden.

Abschließend wird empfohlen, Patienten mit Phäochromozytom oder Paragangliom im multidisziplinären Teamwork abzuklären und zu behandeln. Dies sollte an Zentren mit entsprechender Expertise erfolgen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Bei klinischem Verdacht auf ein Phäochromozytom oder Paragangliom (PPGL) wird initial eine Bestimmung der freien Plasma-Metanephrene oder der fraktionierten 24-h-Harn-Metanephrene empfohlen, wobei eine entsprechende Präanalytik zu beachten ist. Bei positivem biochemischem Befund sollte eine Computertomographie als erste bildgebende Untersuchung zur Tumorlokalisation erfolgen, alternativ ist auch eine Magnetresonanzbildgebung (MRI) möglich. Für eine funktionelle Abklärung werden je nach individueller klinischer Situation folgende nuklearmedizinische Methoden empfohlen: ^{18}F -DOPA-PET, ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie, ^{123}I -MIBG-Szintigraphie und ^{18}F -FDG-PET. Eine genetische Abklärung sollte bei allen PPGL-Patienten in Betracht gezogen und dann gegebenenfalls in individualisierter Weise durchgeführt werden. Beim Paragangliom sollte eine Untersuchung auf eine SDH-Mutation erfolgen. Präoperativ ist bei funktionellen PPGLs eine medikamentöse Blockade mit einem α -adrenergen Rezeptorblocker notwendig. Eine natriumreiche Ernährung und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollen präoperativ eingehalten werden. Die meisten Phäochromozytome sollten minimalinvasiv (laparoskopisch) reseziert werden, während für die meisten Paragangliome eine offene Resektion empfohlen wird. In speziellen Fällen kann eine partielle Adrenalectomie beim Phäochromozytom durchgeführt werden. Die Patienten sollten ein lebenslanges biochemisches und bildgebendes Follow-up erhalten. Ein personalisiertes, patientenorientiertes Management sollte in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden, um eine bestmögliche Therapieeffizienz zu gewährleisten.

Literatur:

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915–42.
2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490.
3. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is the best? JAMA 2002; 287: 1427–34.
4. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF Jr, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrens follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrens for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 91–5.
5. Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. Clin Cancer Res 2009; 15: 6378–85.
6. Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiß M, et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrene and metanephrene by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma. Ann Clin Biochem 2013; 50: 147–55.

Korrespondenzadresse:

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

Aktuelles: Pasireotid in der Behandlung der Akromegalie

H. Leitner

■ Einleitung

Die Akromegalie ist eine seltene endokrine Erkrankung, bei der es aufgrund einer Hypersekretion des Wachstumshormons („growth hormone“ [GH]) Somatotropin durch ein Hypophysenadenom nicht nur zu übermäßigem Wachstum der Akren kommt, sondern auch Morbidität und Mortalität massiv erhöht sind. Neben der chirurgischen Entfernung des die GH-Überproduktion verursachenden Hypophysentumors ist die Unterdrückung der GH-Sekretion mittels Somatostatin-Analoga eine wesentliche Therapieoption. Somatostatin besitzt 5 Rezeptor-Subtypen, von denen insbesondere SSTR-2, -3 und -5 bei Somatotropinomen exprimiert werden. Mit Pasireotid steht ein Somatostatin-Analogon zur Verfügung, das verglichen mit Octreotid und Lanreotid eine deutlich größere Affinität zu SSTR-5 hat [1]. Pasireotid, das bislang in der Behandlung des Cushing-Syndroms eingesetzt wurde, steht nun auch in retardierter Form zur Behandlung der Akromegalie zur Verfügung. Retardiertes Pasireotid ist alle 28 Tage i.m. zu applizieren.

■ Die Ergebnisse der PAOLA-Studie

Rezent wurden die Ergebnisse der PAOLA-Studie, einer multizentrischen Phase-III-Studie, in der retardiertes Pasireotid mit Octreotid LAR und Lanreotid Autogel bei Patienten mit nicht ausreichend kontrollierter Akromegalie verglichen worden war, publiziert [2]. Einschlusskriterium war eine Vorbehandlung mit Octreotid LAR 30 mg oder Lanreotid Autogel 120 mg für zumindest 6 Monate und eine aktive Akromegalie,

definiert als mittlere GH-Konzentration $> 2,5$ ng/ml bei 5 Abnahmen/2 Stunden plus eine Erhöhung der IGF-1- („insulin-like growth factor 1“-) Plasma-Konzentration um > 30 %. Die Studientherapie bestand aus der Verabreichung von retardiertem Pasireotid 40 mg oder 60 mg oder einer Weiterführung der bisherigen Behandlung. Die Auswertung der Daten ergab, dass unter den beiden Dosierungen von retardiertem Pasireotid sowohl die IGF-1-Spiegel als auch die GH-Konzentration im Gegensatz zur aktiven Kontrollgruppe signifikant gesenkt werden konnten (Abb. 1). Unter retardiertem Pasireotid 40 mg erreichten 15 %, unter retardiertem Pasireotid 60 mg 20 % und in der Kontrollgruppe kein Studienteilnehmer den primären Endpunkt biochemische Kontrolle, der durch eine GH-Konzentration $< 2,5$ ng/ml und IGF-1-Normalisierung definiert war. Darüber hinaus konnte unter retardiertem Pasireotid 40 mg bei 18,5 % und unter retardiertem Pasireotid 60 mg bei 10,8 % der Patienten eine zumindest 25%ige Reduktion des Tumervolumens erzielt werden, während dies in der aktiven Kontrollgruppe nur bei 1,5 % der Fall war. Diese Vorteile der Pasireotid-Behandlung spiegeln sich auch in einer größeren Verbesserung der Lebensqualität wider.

Die Mehrzahl der Patienten hatte bereits bei Studieneinschluss einen Diabetes oder Prädiabetes. *„Es handelt sich bei den in die PAOLA-Studie eingeschlossenen Patienten um ein sehr ausgesuchtes, therapierefraktes Kollektiv, das sowohl aufgrund der sehr hohen GH-Werte als auch der Vortherapie besonders anfällig für eine Kohlenhydratstoffwechselstörung ist und nicht das typische Patientenkollektiv unserer Ambulanzen repräsen-*

**Abbildung
siehe Printversion**

Abbildung 1: PAOLA-Studie. IGF-1- und GH-Verlauf.
Translated reprint from [2] with permission from Elsevier © 2014.

tiert“, sagt Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Klin. Abt. f. Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Wien. „Somatostatin-Analoga hemmen aber Insulin- und Inkretin-Sekretion, weshalb Hyperglykämien und Diabetes zum Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen zählen“, erklärt Luger. In der PAOLA-Studie zeigte sich, dass in den Pasireotid-Studienarmen die Hyperglykämie- und Diabetesraten deutlich über denen in der aktiven Kontrollgruppe lagen. „Diese Nebenwirkungen müssen allerdings in Relation zur stärkeren Wirksamkeit von retardiertem Pasireotid gesetzt werden“, so Luger.

■ Effekt der IGF-1-Reduktion

In einer weiteren rezenten Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von retardiertem Pasireotid 40/60 mg und Octreotid LAR 20/30 mg in der Behandlung der Akromegalie an 358 Patienten ohne vorherige medikamentöse Therapie evaluiert [3]. Verglichen mit Studienteilnehmern im Octreotid-LAR-Arm erreichten nach 12 Monaten Behandlung signifikant mehr Patienten in der Pasireotid-Gruppe die biochemische Kontrolle (19,2 % vs. 31,3 %; $p = 0,007$). Die höhere Rate an biochemischer Kontrolle unter retardiertem Pasireotid war dabei unabhängig davon, ob die Patienten chirurgisch vorbehandelt waren oder ob es sich um *De-novo*-Patienten gehandelt hat. Dieser Vorteil für retardiertes Pasireotid ist zu einem guten Teil auf die deutlich stärkere Reduktion der IGF-1-Konzentration zurückzuführen. „Dabei handelt es sich um einen wichtigen Befund, da viele GH-Effekte über IGF-1 vermittelt werden“, kommentiert Luger dieses Ergebnis. Bei bereits voroperierten Patienten war die Heilungsrate unter retardiertem Pasireotid nahezu doppelt so hoch wie unter Octreotid LAR (39,4 % vs. 21,8 %). In Bezug auf die Nebenwirkungen zeigte diese Studie ein ähnliches Bild wie die PAOLA-Studie mit einer erhöhten Inzidenz von Diabetes (19,1 % vs. 3,9 %) und Hyperglykämien (28,7 % vs. 8,3 %) unter retardiertem Pasireotid.

Dass die biochemische Kontrolle des GH-Exzesses durch retardiertes Pasireotid auch über einen Zeitraum von zumindest 2 Jahren anhält, konnte in der Verlängerung der Phase-III-Core-Studie gezeigt werden [4]. Auch im Langzeitverlauf war insbesondere die IGF-1-Senkung signifikant stärker ausgeprägt als bei Therapie mit Octreotid LAR. Wie bei den beiden anderen Somatostatin-Analoga betrafen die Nebenwirkungen vor allem den Gastrointestinaltrakt und den Kohlenhydratstoffwechsel, sie traten unter Pasireotid-Behandlung allerdings häufiger auf.

„Pasireotid ist neben der Therapie des Cushing-Syndroms auch bei der Behandlung der Akromegalie indiziert. In der Therapie der Akromegalie ist retardiertes Pasireotid Octreotid LAR und Lanreotid überlegen. Mit retardiertem Pasireotid ist im Vergleich zu den beiden anderen Somatostatin-Analoga bei mehr Patienten eine biochemische Kontrolle zu erzielen“, fasst Luger zusammen.

■ Pasireotid und Glukosemetabolismus

Pasireotid hat sich bereits in der Therapie des M. Cushing bewährt [5]. Allerdings ist die Pasireotid-Therapie mit einem

hohen Risiko für Hyperglykämien und Diabetes assoziiert. Grund dieser Nebenwirkungen ist, dass Somatostatin-Analoga die Sekretion von Insulin und Glukagon über Somatostatin-Rezeptoren inhibieren. Dabei erfolgt die Hemmung der Insulin-Sekretion über die Subtypen SSTR-1 und SSTR-5 und die Hemmung von Glukagon über SSTR-2. „Aufgrund seiner hohen Affinität zu SSTR-5 hemmt Pasireotid die Insulin-Sekretion deutlich mehr als die Glukagon-Sekretion“, erklärt Dr. Claudia Stiegler, Klin. Abt. f. Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik Graz.

In einer Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass Pasireotid den Blutzuckerspiegel häufig nur passager erhöht und dieser hyperglykämische Effekt im Sinne einer Tachyphylaxie deutlich abgeschwächt war, wenn Pasireotid wiederholt subkutan oder in retardierter Formulierung verabreicht bzw. kontinuierlich infundiert wurde [6]. Im Tiermodell konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass bei Koapplikation von Pasireotid und Octreotid der hyperglykämische Effekt komplett inhibiert war [8]. „Die Autoren vermuten daher einen potenziellen therapeutischen Nutzen in der gemeinsamen Verabreichung von Pasireotid und Octreotid“, berichtet Stiegler.

In einer Untersuchung zum Management der Hyperglykämie unter Pasireotid-Therapie erwiesen sich DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga als effektivste Optionen [8]. Damit konnten sowohl die Blutzuckerkonzentrationen gesenkt als auch die Insulinspiegel angehoben werden. Hauptkritikpunkt an der Studie ist allerdings, dass es sich um gesunde Probanden ohne Insulinresistenz, wie sie gehäuft bei M. Cushing und Akromegalie auftritt, handelt.

Quelle:

„Pasireotid in der Behandlung der Akromegalie“, Advisory Board Meeting von Novartis Oncology Österreich, 6. November 2014, Wien.

Literatur:

1. Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 707–16.
2. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al.; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 875–84.
3. Colao AM, Bronstein MD, Freda P, et al.; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 791–9.
4. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Pituitary* 2014 [Epub ahead of print].
5. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al.; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–24.
6. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3446–53.
7. Schmid HA, Bruegglen J. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis in rats. *J Endocrinol* 2012; 212: 49–60.
8. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 458–65.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

AT1502298008

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogon mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), ([2,20 mg/ml]), Phenol ([0,80 mg/ml]), ([1,00 mg/ml]), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** April 2011

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. **4.3 Gegenanzeigen** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand der Information:** Juli 2014

Bezeichnung des Arzneimittels: Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 1,33 mg enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon) *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Nach der Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält jede Durchstechflasche 1,33 mg Saizen/ml. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung: Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,03 ml Lösung (6 mg (Somatropin*)) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin*) oder 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin*) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 8 mg click.easy enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon). *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Durch Auflösen mit bakteriestatischem Lösungsmittel, das sich in einer Patrone befindet, erhält man eine Konzentration von 5,83 mg / ml. **Sonstige Bestandteile:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Mannitol, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumchlorid. Lösungsmittel: Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke 0,9% (w/v) Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung und Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saccharose, Poloxamer 188, Phenol, Citronensäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Saccharose, Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). Lösungsmittel: Metacresol (als Konservierungsmittel 0,3 % (m/v) - Lösung in Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Saizen wird verwendet bei der Behandlung von: *Kinder* (Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) *Kinder und Jugendliche* (Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.): Minderwuchs bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon. Minderwuchs bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenese (Turner Syndrom). Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF). Minderwuchs (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei der Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrug und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (SDS der Wachstumsgeschwindigkeit < 0 im letzten Jahr). *Erwachsene:* Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen einzelnen dynamischen Test auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen: Beginn im Kindesalter: Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein. Beginn im Erwachsenenalter: Patienten müssen infolge einer Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse an Wachstumshormonmangel leiden, und es muss zumindest ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktin) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Saizen darf nicht bei Kindern angewendet werden, deren Epiphysenfugen bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumorentität angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorentwachstums muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die an Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, nach Bauchoperationen, nach mehrfachen unfallbedingten Traumata, nach akutem Atemversagen oder ähnlichen Zuständen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden. Bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung wird die Behandlung mit Somatropin zum Zeitpunkt der Nierentransplantation abgebrochen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01AC01 **Inhaber der Zulassung:** Merck GesmbH, Zimbargasse 5, A-1147 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2013. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension** **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** Eine Durchstechflasche enthält 20 mg/40 mg/60 mg/ Pasireotid (als Pasireotidmonat) **Liste der sonstigen Bestandteile** Pulver: Polyglactin (50:60:40:50), Polyglactin (50:50) **Lösungsmittel:** Carmellose Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke **DARREICHUNGSFORM** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Pulver: Leicht gelbliches bis gelbliches Pulver. Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbe oder leicht braune Lösung. **KLINISCHE ANGABEN Anwendungsgebiete** Signifor ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin Analogon unzureichend kontrolliert sind. **Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC Code: H01CB05 **INHABER DER ZULASSUNG** Novartis Europharm Limited Wimblesbury Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig **Stand der Information:** 11/2014

NEU
bei Akromegalie
Signifor® 40 mg / 60 mg
alle 28 Tage!

Akromegalie

Signifor® wirksamer* an der Ursache

- IGF-1 Normalisierung
- GH $<2,5\mu\text{g/L}$
- Tumorzellenreduktion
- Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität

* Gadelha MR et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2 (11) :875-884