

31. 3. bis 2. 4. 2011

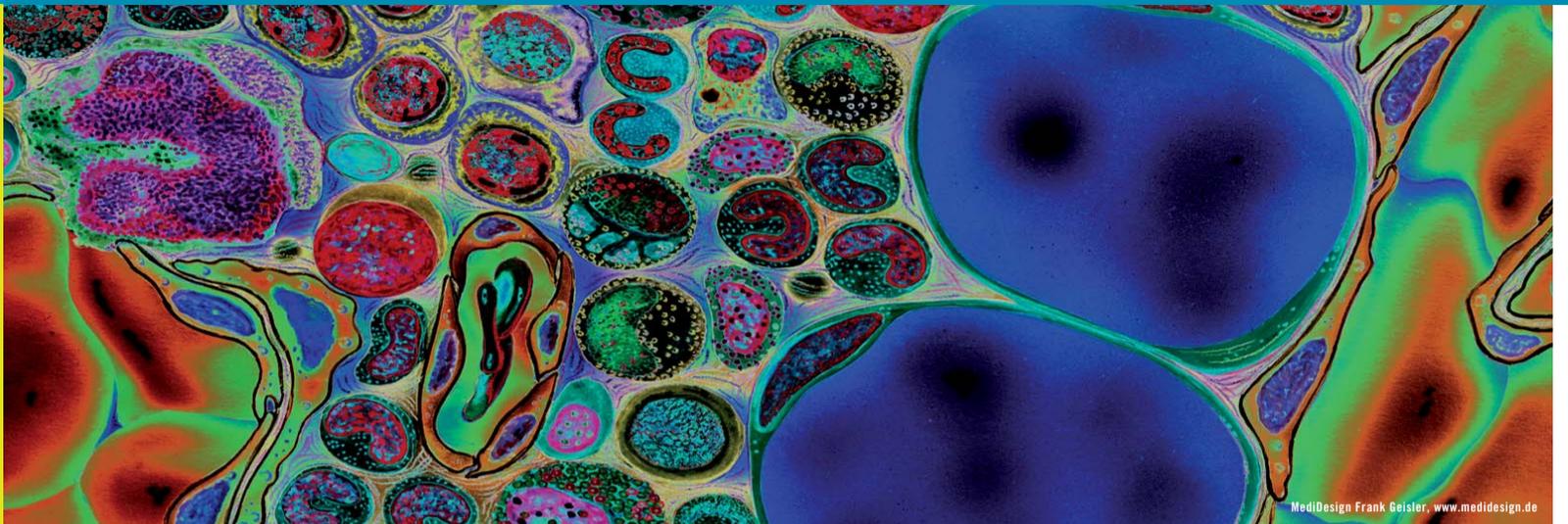
**54. Symposion  
der Deutschen  
Gesellschaft für  
Endokrinologie**

Hamburg

24. bis 26. 3. 2011

**Osteologie 2011**

Fürth



## 54. Symposion der DGE Gemeinsam forschen, heilen und verhindern

*Dirk Müller-Wieland und Jochen Kußmann, Hamburg*

Im Sinne des Tagungsmottos „Gemeinsam forschen, heilen und verhindern“ werden wir grundlagenwissenschaftliche und klinische Themen transektoral, integrativ und fachübergreifend diskutieren. Die Tagung wird gemeinsam mit der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) in Hamburg ausgerichtet und setzt Schwerpunkte auf interdisziplinäre und damit klinisch orientierte Schnittthemen zwischen Chirurgie und Medizin.

Die Symposien werden aktuelle Themen aus den verschiedenen Gebieten der Endokrinologie diskutieren, wodurch u. a. bisherige „Abgrenzungen“ der verschiedenen Arbeitsgemeinschaften der DGE „aufgelöst“ und verbindend berücksichtigt wurden. Die freien Vorträge repräsentieren die aktuellsten wissenschaftlichen Projekte der DGE. Spezifische klinische Probleme werden in Meet-the-Expert-Sessions diskutiert.

Am Mittwoch, den 30.03., beginnt der Kongress mit einem Symposium zu den Themen zentralnervöse Steuerungen der Nahrungszufuhr und metabolische Chirurgie. Dies betrifft nicht nur den Effekt auf das Körpergewicht bei Adipositas, sondern insbesondere auch Mechanismen einer eventuellen Diabetesremission und weitere Entwicklungen der interventionellen Diabetologie. Anschließend gibt es eine Session „Hot Topics“ bei der Genetik, Gentherapie und andere Entwicklungen diskutiert werden. Parallel hierzu findet eine Diskussion über den Stellenwert der videoassistierten bzw. minimal invasiven endokrinen Chirurgie statt. Am Donnerstag und Freitag stehen die wissenschaftlichen Vorträge im Vordergrund. Am Samstag, den 2.04., steht die Diskussion im Rahmen der Meet-the-Expert-Sessions sowie die Fortbildungen für endokrinologisches Assistenzpersonal und aller Ärzte im Vordergrund. Der Samstag soll die breite Verankerung der Endokrinologie bei der Versorgung der uns anvertrauten Patienten darstellen. Daher wird es auch eine Informationsveranstaltung für Betroffene geben!

Häufig werden endokrine Probleme als „Kolibris“ angesehen. Die Jahrestagung und die Themen des vorliegenden Heftes sollen u. a. zeigen, dass auch für sehr häufige Störungen und Krankheiten im Gebiet der Inneren Medizin, wie z. B. Schilddrüsenstörungen, Hypertonie, Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus, Adipositas und Osteoporose, Veränderungen von hormonell regulierten Vorgängen die Grundlage sind. Die DGE ist eine der wenigen Schwerpunktgesellschaften in der Inneren Medizin, die auch weiterhin die Kooperation mit den angrenzenden Fachgebieten repräsentiert. Insbesondere ergibt sich auch durch das Programm eine intensive Interaktion mit der Chirurgie.

Prof. Dr.  
Dirk Müller-Wieland  
Tagungspräsident

Prof. Dr.  
Jochen Kußmann  
Tagungspräsident

Die endokrine Chirurgie ist ein wichtiger Bestandteil der endokrinen

## Osteologie 2011 Vernetzung für Wissenschaft und Praxis

*Georg Schett und Klaus Engelke, Erlangen*

Allein in Deutschland leidet mehr als jeder Dritte an muskuloskeletalen Erkrankungen und Verletzungen – wie Gelenkerkrankungen, Rückenschmerzen, Osteoporose oder Sport- und Unfallverletzungen. Speziell die Osteoporose ist mit mehr als 7 Millionen Erkrankten in Deutschland eine der großen Volkskrankheiten – verbunden mit riesigen, überwiegend vermeidbaren Kosten für das Gemeinwesen und großem individuellen Leid.

Neben Knochenerkrankungen, wie z. B. Osteoarthritis oder rheumatoide Arthritis, rückt die Wechselwirkung zwischen Knochen und Muskel immer mehr in den Fokus der Forschung. Über die neusten Forschungsergebnisse und den derzeitigen Stand sowie die zukünftigen Verbesserungen der Patientenversorgung informieren in diesem Jahr die 16 Fachgesellschaften des Dachverbandes Osteologie (DVO) wieder gemeinsam auf ihrer Jahrestagung in Fürth.

Die Osteologie 2011 bietet eine in ihrer Art einzigartige Zusammenkunft von deutschsprachigen Experten aus Praxis und Wissenschaft, bei der diese interdisziplinäre, trinationale Vernetzung dargestellt und weiter vertieft werden kann. Die Osteologie demonstriert den Facettenreichtum muskuloskeletaler Erkrankungen und synchronisiert den Austausch zwischen Wissenschaft und klinischer Anwendung. So ist es uns und dem Veranstalter ein zentrales Anliegen, Anregungen und Anstöße zu dringenden erforderlichen Maßnahmen zu geben, die eine schnelle Translation der Forschungsergebnisse in die klinische Praxis fördern, Präventionsmaßnahmen implementieren und interdisziplinäre Versorgungsprozesse optimieren.

### Neue Erklärungsmodelle für die Erkrankung von Knochen

In diesem Jahr spiegelt das wissenschaftliche Programm ein breites Spektrum über Diagnostik und Therapie von Knochenerkrankungen wider. Ein wichtiger Gesichtspunkt der Kongressausrichtung sind die Schwerpunkte der osteologischen Forschung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: Die Osteoimmunologie, die die Kommunikation zwischen Immun- und Knochen system erforscht und somit neue Erklärungsmodelle für die Erkrankung der Knochen bietet, die technisch-physikalische Komponente der medizinischen Bildgebung sowie das Gebiet der sogenannten Exercise Studies, das sich mit der Frage beschäftigt, wie Osteoporose durch Sport und Bewegungstraining verhindert werden kann. Neben der Vernetzung der verschiedensten Fachgebiete der Osteologie erhält die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Rahmen des Kongresses durch die beiden ausrichtenden



Prof. Dr.  
Georg Schett  
Tagungspräsident



Prof. Dr.  
Klaus Engelke  
Tagungspräsident

Medizin. Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie muss neben deren nachgewiesenem Nutzen auch die sich daraus für den Patienten ergebenden Belastungen und die entstehenden Kosten berücksichtigen. In der endokrinen Medizin geht es meist um die Frage: Observation, Medikation oder Operation? Nur eine gemeinsame, fächerübergreifende Entscheidungsfindung auf der Basis „harter“ Daten wird für den individuellen Patienten und die Solidargemeinschaft zu einer befriedigenden Lösung führen.

In diesem Sinne werden wir uns – endokrine Chirurgen und Endokrinologen – auf der 54. Jahrestagung der DGE gemeinsam um Antworten u. a. auf folgende Fragen bemühen:

- Welche Therapie ist für knotige Veränderungen der Schilddrüse die richtige? Werden zu viele Patienten an der Schilddrüse operiert?
- Ist die „Schlüsseloch-Chirurgie“ bei der operativen Behandlung von Erkrankungen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere ein wirklicher Fortschritt?
- Gibt es neue Aspekte bei der Behandlung des Schilddrüsenkrebses?
- Welche Rolle spielt Chirurgie bei der Behandlung von komplexen erblichen Erkrankungen (MEN)?

den Gesellschaften, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der Deutschen Akademie der osteologischen & rheumatologischen Wissenschaften (DADorW) e.V. ein besonderes Gewicht.

Junge Wissenschaftler und Ärzte müssen nachhaltig für die Osteologie gewonnen werden. Hierzu versuchen wir den Forschungsbereich so lebendig und interdisziplinär wie möglich darzustellen, damit sich auch junge Leute für die muskuloskeletale Thematik als zukünftiges Forschungs- und Arbeitsgebiet begeistern. Denn sie sind die Zukunft der Osteologie! Deshalb sehen wir deren Förderung als wichtig an und haben innerhalb des wissenschaftlichen Programms drei Sessions eingeplant, die Raum zur Präsentation ihrer Forschungsergebnisse bieten.

#### Interaktion mit Selbsthilfe-Gruppen

Die Ärzte haben eine Verpflichtung, neue Entwicklungen und Erkenntnisse auch an die Betroffenen weiterzugeben. Patienten müssen in ihren Möglichkeiten der Eigeninitiative unterwiesen werden – beispielsweise in Hinblick auf Vitamin-D-Substitution und Sturzgefährdung. Daher ist der OSTELOGIE 2011 auch eine Fortbildung der Selbsthilfegruppen angegliedert. Die Patienteninteraktion ist für die Ärzte von hohem Wert, weil sie so zentrale Details der osteologischen Erkrankung besser verstehen können. Gemeinsam lässt sich auch Versorgungsforschung besser erfolgreich umsetzen.

Als Zusammenschluss aller auf dem Gebiet der Osteologie tätigen deutschsprachigen Wissenschaftler verschiedenster medizinischer Fachrichtungen stellt sich der DVO in die fachliche und gesellschaftliche Verantwortung durch das Angebot qualifizierter Weiterbildungen für Ärzte eine verbesserte Versorgung der Betroffenen zu erreichen. Neben dem wissenschaftlichen Programm werden auch dieses Jahr wieder Rezertifizierungskurse am Mittwoch den, 23.3. und am Samstag/Sonntag den 26./27.3. angeboten.

Weiter gibt's es innerhalb des Kongresses die Möglichkeit, die Praktikabilität und klinische Implementierung der S3-DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose zu diskutieren. Deren Umsetzung in der ärztlichen Praxis, sprich die individuelle Behandlung von Patienten gemäß den in der Leitlinie zusammengefassten und bewerteten Ergebnissen evidenzbasierter Medizin auf dem Gebiet der Osteologie, wird durch den zertifizierten „Osteologen DVO“ garantiert.

#### OSTEOLOGIE 2011

Die Beiträge zu der in Fürth stattfindenden Osteologie 2011-Veranstaltung beginnen auf Seite 12.

### Ernst Schering Preis 2011 für Wegbereiter der Molekularen Endokrinologie

Professor O'Malley erhält den mit 50.000 Euro dotierten Preis für seine bahnbrechenden Arbeiten zur Wirkungsweise von Steroidhormonen und Kernrezeptoren sowie für seine herausragenden Leistungen auf dem Gebiet der Genregulation, Steroidrezeptoren und transkriptionellen Koaktivatoren. Darüber hinaus würdigt der Preis seinen Beitrag zum Konzept der „Team-Wissenschaft“, die von ihm betreuten Studenten und Postdocs, über 250 an der Zahl, sind heute weltweit als Professoren, Geschäftsführer oder Institutsvorstände tätig.

## 54. Symposium DGE

### Bedeutung für den Fettstoffwechsel

## Das braune Fettgewebe

Jörg Heeren, Hamburg

**Die vermehrte Einspeicherung von Lipiden in das weiße Fettgewebe führt bei Übergewicht zu entzündlichen Prozessen, die ursächlich mit der Entwicklung von Insulinresistenz, Diabetes, Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen im Zusammenhang stehen. Fettgewebe dient aber nicht nur als Energiespeicher, sondern kann in Form des braunen Fettgewebes (BAT) auch aktiv energiehaltige Metabolite abbauen.**



Prof. Dr. Jörg Heeren

Therapien zur Behandlung von Übergewicht zeigen bislang keine ausreichende Wirksamkeit, so dass die Aktivierung des braunen Fettgewebes beim Menschen ein neues, attraktives Ziel zur Behandlung von Adipositas und Fettstoffwechselstörungen darstellt. Das braune Fettgewebe verbrennt Energie zur Wärmeproduktion, um den Körper von Säugetieren vor Kälte zu schützen und somit ihre Körpertemperatur auch bei kühleren Umgebungstemperaturen konstant zu halten. Die Bedeutung von BAT zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur durch zitterfreie Thermogenese bei Neugeborenen ist bereits lange bekannt. Als ebenso klar wurde allerdings angesehen, dass dieses BAT im ersten Lebensjahr bis auf wenige, metabolisch-unwichtige Reste rasch verschwindet. Die Konsequenz war, dass BAT als pathophysiologischer Mitspieler oder als therapeutisches Target bisher praktisch nicht beachtet wurde. Neuere Untersuchungen deuten jedoch daraufhin, dass auch Erwachsene eine relativ große Menge braunes Fettgewebe besitzen. Dabei können schon 50 g des braunen Fettgewebes ca. 20 % der täglichen Energiezufuhr verbrauchen. Darüber hinaus scheint bei adipösen Patienten die Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes stark herabgesetzt. Es liegt nahe, dass in diese Prozesse der Stoffwechsel der Triglyzerid-reichen

Lipoproteine eingeflochten ist, doch sind bislang keinerlei Untersuchungen in diese Richtung durchgeführt worden.

Mit unseren Arbeiten konnten wir zeigen, dass Kälteexposition zu einer drastischen Beschleunigung des Lipoproteinstoffwechsels in Mäusen führt. Diese Beschleunigung ist mit einer stark erhöhten Aufnahme Triglyzerid-reicher Lipoproteine ausschließlich in das braune Fettgewebe verbunden, wobei der Lipoprotein-Rezeptor und Fettsäuretransporter CD36 an der vermehrten Lipidaufnahme entscheidend beteiligt ist. Zur Visualisierung der Lipoproteinaufnahme in die Zellen des braunen Fettgewebes wurde der Lipidkern der Triglyzerid-reichen Lipoproteine mit speziellen hydrophoben Nanopartikeln markiert. Diese Partikel haben besondere Kontrasteigenschaften, so dass wir zum ersten Mal aktiviertes braunes Fettgewebe mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie darstellen konnten. Das therapeutische Potenzial des braunen Fettgewebes konnte in zwei Modellen demonstriert werden. In ApoAV-defizienten Mäusen wurde durch kurzzeitige Kälteexposition die vorhandene Hyperlipidämie komplett korrigiert. In Mäusen mit Diät-induzierter Adipositas konnte das braune Fettgewebe trotz Insulinresistenz in einem normalen Umfang aktiviert werden. Zusammenfassend

konnte in verschiedenen Mausmodellen gezeigt werden, dass das braune Fettgewebe die Lipolyse und die Aufnahme der Triglyzeridreichen Lipoproteine maßgeblich bestimmt. Das Ausmaß der beobachteten Effekte lassen vermuten, dass das braune Fettgewebes auch den Lipoproteinstoffwechsel des Menschen beeinflusst und somit eine Aktivierung des braunen Fettgewebes ein neues Ziel zur Behandlung von Adipositas und Dyslipidämien darstellen könnte.

Literatur beim Verfasser

**KORRESPONDENZADRESSE**  
Prof. Dr. rer. nat. Jörg Heeren  
Institute for Biochemistry and Molecular Biology II: Molecular Cell Biology  
University Medical Center  
Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
heeren@uke.uni-hamburg.de

#### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 1. April 2011  
18:15–19:00 Uhr  
Saal 4

**Adipositas**  
Vorsitz: H. Krude, Berlin;  
H. Lehnert, Lübeck

#### ALLGEMEINE HINWEISE

31. März bis 2. April 2011

#### 54. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Endokrinologie – von klinischer Spezialisierung bis zu den großen Volkskrankheiten  
Forschung – Klinik – Weiterbildung

#### TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland  
Allgemeine Innere Medizin,  
Gastroenterologie und Endokrinologie,  
Diabetes & Stoffwechsel  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstraße 5  
20099 Hamburg  
www.asklepios.com/sanktgeorg

Prof. Dr. med. Jochen Kußmann  
Klinik für Endokrine Chirurgie  
Schön Klinik Hamburg-Eilbek  
Dehnhaid 120  
22081 Hamburg  
www.schoen-kliniken.de/ptp/kkh/eil/  
index.php.de

#### TAGUNGSEKRETÄRE

Priv.-Doz. Dr. med. Ernst von Dobschütz  
Schön Klinik Hamburg-Eilbek  
Priv.-Doz. Dr. med. Martin Merkel  
Asklepios Klinik St. Georg

#### SEKRETARIAT

Frau Senay Bakar  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstraße 5  
20099 Hamburg  
Tel.: +49-40-181885-3024  
Fax: +49-40-181885-3029  
dge2011@asklepios.com

#### TAGUNGSORGANISATION

EndoScience  
Endokrinologie Service GmbH  
Mozartstraße 23  
93128 Regensburg  
Tel.: +49-9402-94811-12  
Fax: +49-9402-94811-19  
info@endoscience.de  
www.endoscience.de

#### TAGUNGSORT

Congress Center Hamburg - CCH  
Am Dammtor/ Marseiller Straße  
20355 Hamburg  
Tel.: +49-040-3569-0  
Fax: +49-40-3569-2183  
www.cch.de

www.dge2011.de



# Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft

Karl-Michael Derwahl, Berlin

2007 hat die amerikanische Endocrine Society unter Einbeziehung internationaler Experten Praxisleitlinien zur Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft und Stillzeit publiziert, die auch heute noch ihre Gültigkeit haben. Allerdings wurden in den letzten Jahren weitere Studien publiziert, die eine Ausweitung der Indikation zur Schilddrüsenhormonbehandlung in der Schwangerschaft diskutieren.

## Screening vor der Schwangerschaft

Vor einer Schwangerschaft sollte nach den Leitlinien bei jeder Frau mit der Anamnese einer Schilddrüsenfunktionsstörung, einem Zustand nach Schilddrüsenoperation oder Radiojodtherapie oder einer vorausgegangenen Postpartum-Thyreoiditis als Basisuntersuchung eine TSH-Bestimmung erfolgen. Das gleiche gilt bei Symptomen einer Hypo- oder einer Hyperthyreose oder bei einer Struma. Weitere Indikationen für eine TSH-Bestimmung sind bei bekannten positiven Schilddrüsenantikörpern, einem Diabetes mellitus Typ 1, bei Infertilität, bei vorausgegangenen Schwangerschaftskomplikationen, bei einem Zustand nach externer Bestrahlung der Halsregion oder bei einer positiven Familienanamnese für Schilddrüsenerkrankungen gegeben (Übersicht bei Derwahl 2010).

## Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Da eine schwere Hyperthyreose die Fertilität einschränkt, liegt bei Schwangeren meistens nur eine leichte Form vor. Bei mehr als 85 % der behandlungsbedürftigen Schwangerschafts-Hyperthyreosen handelt es sich um einen Morbus Basedow (Tab. 1).

Etwas häufiger, aber nur selten behandlungsbedürftig ist eine durch das humane Choriongonadotropin (HCG)-induzierte Hyperthyreose, die durch eine HCG-Bindung an den TSH-Rezeptor und dadurch induzierter Stimulierung der Schilddrüse



© nypl - Fotolia.com

Wochen und muss in den seltensten Fällen thyreostatisch, gelegentlich symptomatisch mit Betablockern behandelt werden. Bei autonomem Adenom bzw. multifokaler Autonomie erfolgt postpartum bzw. nach der Stillzeit eine Operation oder Radiojodtherapie. Eine latente Hyperthyreose wird in der Schwangerschaft in der Regel nicht behandelt.

## Therapie der manifesten und der latenten Hypothyreose

Die Prävalenz der manifesten Hypothyreose liegt bei etwa 0,3 bis 0,6 % und die der latenten Hypothyreose bei 2 bis 4 %. Die häufigste Ursache einer Hypothyreose in der Schwangerschaft ist die Hashimoto-Thyreoiditis (Tab. 2).

ausgelöst wird und sich im Allgemeinen spontan in der 10. bis 12. SSW wieder zurück bildet.

In der Schwangerschaft erfolgt die Therapie mit Propylthiouracil (PTU). Eine Dosis von 3 x 50–100 mg ist meistens ausreichend, da schwere Hyperthyreosen in der Schwangerschaft selten sind. Thiamazol und Carbimazol werden wegen des Risikos einer Embryopathie nur bei leichten Nebenwirkungen unter PTU eingesetzt. Zusätzlich, oder bei leichten hyperthyreoten Symptomen ausschließlich, wird ein Betablocker (z. B. Propranolol) verordnet.

Ziel der Therapie ist die Einstellung des freien T4 im oberen Referenzbereich mit einer (möglichst) niedrigen Thyreostatikadosis. Dies ist notwendig, da Thyreostatika placenta-gängig sind und ebenfalls die Schilddrüsenhormonsynthese des Kindes hemmen. Eine Kombinationstherapie aus einem Thyreostatikum und Schilddrüsenhormon ist wegen der benötigten höheren Thyreostatikadosis deshalb auch kontraindiziert.

Unter thyreostatischer Therapie sind regelmäßige Kontrollen (alle 3–4 Wo) der Schilddrüsenparameter, Funktionsparameter, wegen der Nebenwirkung auch des Blutbildes und der Leberwerte und zu Beginn und zusätzlich zumindestens am Ende der Schwangerschaft der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) erforderlich. TRAKs sind placenta-gängig und können zu einer Neugeborenen-Hyperthyreose führen.

Die HCG-induzierte Hyperthyreose sistiert im Allgemeinen nach 10–12



Prof. Dr. Karl-Michael Derwahl

Sowohl die manifeste als auch die latente Hypothyreose stellen eine Indikation für eine Levothyroxintherapie in der Schwangerschaft dar. Zielwert für eine LT4-Therapie ist ein TSH-Wert <2,5 mU/l. Bei vor der Schwangerschaft bereits behandelter Hypothyreose muss die LT4-Dosis um ca. 30–50 % spätestens in der Mitte des 1. Trimenons erhöht werden und postpartum in Abhängigkeit vom TSH-Wert wieder reduziert werden. Als oberer Grenzwert wird nach der Konsensus-Konferenz unter der Therapie ein TSH <2,5 mU/l im 1. Trimenon und ein TSH von <3,0 mU/l für die übrige Schwangerschaft angegeben.

Auch eine Autoimmunthyreopathie ohne Hypothyreose stellt ein erhöhtes Abortrisiko dar. Bei diesen Frauen ist eine sorgfältige Überwachung der TSH-Werte in der Schwangerschaft zu empfehlen, um bei einem TSH-Anstieg rechtzeitig mit einer Levothyroxintherapie beginnen zu können. Nach neueren Untersuchungen besteht auch bei Schwangeren mit erhöhten TSH-Werten aber ohne nachweisbare TPO-AK ein erhöhtes Risiko für einen Abort. Auch bei die-

sen Patienten ist der TSH-Wert zu überwachen und beim Anstieg über die angegebenen Zielwerte mit einer Levothyroxintherapie zu beginnen.

## LITERATUR

M. Derwahl. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, 2. Auflage, UNI-MED-Verlag Bremen, 2010.

## KORRESPONDENZADRESSE

Professor Dr. med. Karl-Michael Derwahl  
Klinik für Innere Medizin  
St Hedwig Kliniken GmbH  
Große Hamburger Straße 5–11  
10115 Berlin  
m.burkard@alexius.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 31. März 2011  
8:30–10:00 Uhr  
Saal 4

## Angewandte Endokrinologie: Behandlung in der Schwangerschaft

Vorsitz: A. Burchard, Hamburg;  
M. Epe, Hamburg

Tab. 1: Ursachen einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft.

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| β-HCG-Hyperthyreose (Gestationshyperthyreose) | ca. 1–3 % aller Schwangeren |
| Morbus Basedow                                | 0,1–0,3 % aller Schwangeren |
| Uni- oder multifokale Schilddrüsenautonomie   | sehr selten                 |
| Hyperthyreosis factitia                       |                             |

Tab. 2: Ursache einer manifesten und latenten Hypothyreose in der Schwangerschaft.

|   |
|---|
| Hashimoto-Thyreoiditis  |
| Zustand nach Schilddrüsenoperation wegen einer Hyperthyreose, einer Knotenstruma oder eines Schilddrüsenkarzinoms |
| Zustand nach Radiojodtherapie wegen einer Hyperthyreose   |
| sekundäre Hypothyreose bei Hypophyseninsuffizienz   |

## Europaweite Forschung

# Ursachen und bessere Behandlung des Morbus Addison

Gesine Meyer und Klaus Badenhoop, Frankfurt am Main

**Als Morbus Addison wird eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz bezeichnet, die in weit über 80 % der Fälle durch eine autoimmunbedingte Zerstörung der hormonproduzierenden Zellen im adrenalen Kortex verursacht wird. Häufig wird die Diagnose dieser Erkrankung erst beim Auftreten einer lebensbedrohlichen Addison-Krise gestellt, obgleich Symptome wie Müdigkeit, körperliche Schwäche, Hypotension und Gewichtsverlust Monate bis Jahre voraus gehen können.**

Die Erkrankung ist sehr selten, mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, und kann auch bereits bei Kindern manifest werden. Sehr häufig tritt ein autoimmun verursachter Morbus Addison in Kombination mit anderen Autoimmunopathien wie Typ-1-Diabetes mellitus, autoimmunem Schilddrüsen- und/oder einer prämenstruellen Ovarialinsuffizienz auf. Die Therapie der Erkrankung besteht in der Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden. Hierzu stehen orale Präparate zur Verfügung, mit denen jedoch die physiologische circadiane Rhythmik des Glukokortikoidspiegels mit raschem Anstieg bereits in den frühen Morgenstunden nur sehr unzureichend nachzuahmen ist. Lösungsansätze bestehen in der Entwicklung von oralen Präparationen mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes und in der kontinu-

ierlichen, stundenweise variablen, subkutanen Applikation von Hydrocortison mittels einer Pumpe. Bislang sind diese Therapien jedoch nur experimentell.



## EURADRENAL

Euradrenal (European Addison's disease research consortium and network) ist ein europäisches Projekt, in dem zwölf Partner aus sieben europäischen Ländern (Norwegen, Schweden, Polen, Italien, Schweiz, Großbritannien, Deutschland) miteinander kooperieren. Euradrenal hat sich zum Ziel gesetzt, die Pathogenese und den natürlichen Verlauf des Morbus Addison besser zu verstehen, somit zu einer Verbesserung von Diagnostik und Therapie beizutragen und möglichst Strategien zur

Prävention für Hochrisikopersonen zu entwickeln. Das Euradrenalprojekt gliedert sich in verschiedene Einzelprojekte.

Der natürliche Krankheitsverlauf unter besonderer Berücksichtigung von Faktoren, die die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen, soll beschrieben werden. Hierzu wurde ein Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Morbus Addison entwickelt, in die Landessprachen der beteiligten Länder transferiert und bereits an ersten Patienten angewendet. Anhand von Untersuchungen an Hunden, die spontan an Morbus Addison leiden, und an einem eigens entwickelten Mausmodell sollen die genetischen Veränderungen, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen, identifiziert und charakterisiert werden.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entschlüsselung der zellulären und



Prof. Dr. Klaus Badenhoop

molekularen Mechanismen der gegen den adrenalen Kortex gerichteten Autoimmunität. Diese werden sowohl bei Menschen mit Morbus Addison als auch im genetischen Mausmodell untersucht.

## Deutschlandweites Register

Zum besseren Verständnis der Erkrankung erstellt unsere Arbeitsgruppe derzeit ein deutschlandweites Register mit klinischen, epidemiologischen und genetischen Daten von Patienten mit Morbus Addison (German Addison Register; GeAR) und komplexen polyglandulären Autoimmunsyndromen. Dieses Register soll Teil eines europaweiten Registers werden. Erfasst werden sollen auch Angehörige ersten Grades von Patienten mit Morbus Addison, die auf adrenale Autoantikörper hin gescreent werden, und so als mögliche Risikopersonen für die Entstehung der Erkrankung identifiziert werden können.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe ist die Analyse der Gene des Vitamin-D-Systems, das in der Regulation von Immunität und Autoimmunität eine wichtige Rolle spielt.

In einer neuen Studie (ViDDA1) untersuchen wir in Frankfurt den Einfluss einer hochdosierten Vitamin-D-Substitution auf die humorale Immunität und die Lymphozyten-Funktion bei Patienten mit innerhalb der letzten zwei Jahre neu diagnostiziertem Morbus Addison oder Typ-1-Diabetes mellitus.

Die Kooperation der Euradrenal-

partner soll helfen, das Wissen über die pathogenetischen Vorgänge bei der Entstehung des Morbus Addison zu mehren und neue Wege in der Therapie dieser einschränkenden Erkrankung zu finden. Hierbei werden auch europaweit Patientengruppen in Selbsthilfeorganisationen eingebunden. Eine erste Patientenkonferenz fand unter Beteiligung des Deutschen Netzwerks Glandula – Hypophysen- und Nebennierenkrankungen – am 11.–13. November 2010 in Bergen, Norwegen, statt. Hierbei wurden neue Erkenntnisse über die Erkrankung, verschiedene Notfallausweise, Versorgungsstrukturen für Routinekontrollen und Krisensituationen sowie neue klinische Studien diskutiert.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Klaus Badenhoop  
Klinikum der J. W. Goethe-Universität  
Zentrum der Inneren Medizin, Med. Klinik I  
Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main  
badenhoop@em.uni-frankfurt.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 1. April 2011  
9:30–11:00 Uhr  
Saal 6

## Nebenniere

Vorsitz: S. Bornstein, Dresden;  
H. M. Schulte, Hamburg

## Ein klinisches Update

# Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes

Catharina Bullmann, Hamburg

**Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes sind sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Medizin häufig. Für die Kalzium- und Phosphat-Homöostase sind sowohl eine intakte Resorption, eine intakte Nierenfunktion und regelrechter Knochenstoffwechsel erforderlich. Jeder oder mehrere dieser Prozesse können gestört sein. Hinzu kommen hereditäre Erkrankungen, so dass die Diagnose und Therapie von Kalzium-Phosphat-Stoffwechselstörungen mitunter komplex ist.**

Bei Auftreten einer *Hyperkalzämie* ist in der ambulanten Medizin der primäre Hyperparathyreoidismus die häufigste Genese. Hiervon sollten medikamentös induzierte Hyperkalzämien und die familiäre hypokalzämische Hyperkalzämie (FHH) unterschieden werden. Nach heutigem Verständnis ist die Hyperkalzämie der FHH symptomlos und erfordert insofern keine Therapie. Ursache ist eine heterozygote inaktivierende Mutation des Calcium-sensing-Rezeptor (Casr)-Gens. Die Folge ist eine Verschiebung des Kalzium-Setpoints, so dass die hemmende Wirkung des hohen Kalziums auf die Bildung des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon (PTH) fehlt. Wenn diese Mutation jedoch homozygot auftritt, so sind bereits in der Kindheit schwere Hyperkalz-

ämien auffällig, die einer dringenden Therapie bedürfen. Osteolytische Knochentumoren, die paraneoplastische Sekretion von PTHrP und der tertiäre Hyperparathyreoidismus infolge einer Niereninsuffizienz können ebenso Ursache einer schweren Hyperkalzämie sein.

Häufigste Ursache einer *Hypokalzämie* ist der Kalzium- und Vitamin-D-Mangel im Sinne einer Osteomalazie. Besonders gefährdet sind Menschen mit dunklem Hautkolorit und verminderter Sonnenlichtexposition. Nicht selten ist eine unerkannte Sprue Ursache einer Osteomalazie. Hypokalzämien können nach einer Thyreoidektomie mit akzidenteller Schädigung der Nebenschilddrüsen auftreten. Nach Thyreoidektomie sollte deshalb das Serum-Kalzium bestimmt werden,

um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus mit u. U. lebenslanger Substitutionsnotwendigkeit nicht zu übersehen. Unerkannt kann der postoperative, der erworbene (z. B. bei Hämochromatose) oder der idiopathische Hypoparathyreoidismus mit schwersten Hypokalzämien einhergehen. Für ein Drittel der Fälle mit einem idiopathischen Hypoparathyreoidismus scheint eine aktivierende Mutation des Casr-Gens verantwortlich. Die Osteomalazie wird mit Cholecalciferol behandelt, der Hypoparathyreoidismus mit der aktiven Form des Vitamin D (Calcitriol bzw. Alfacalcidol).

In den letzten Jahren hat es viele neue Erkenntnisse zur Funktion von verschiedenen Genen gegeben, die den Phosphatstoffwechsel beeinflussen. So sind inaktivierende Mutation



Dr. Catharina Bullmann

verschiedener Gene, u. a. FGF23, bekannt, die eine tumoröse Kalzinose (Morbus Teuschländer) bedingen. Die meisten sind mit einer *Hyperphosphatämie* assoziiert. Häufigste Ursache der Hyperphosphatämien ist aber die chronische Niereninsuffizienz.

*Hypophosphatämien* sind in der stationären Medizin häufig. Milde Formen bedürfen keiner speziellen Therapie. Als schwere Hypophosphatämien gelten Phosphat Spiegel von <0,3 mmol/l. Häufigste Ursache sind Flüssigkeits- und Phosphatverschiebungen von dem Extra- in den Intrazellulärraum. Seltener sind Phosphat-Resorptionsstörungen oder eine verminderte parenterale Versorgung ursächlich. Ein renaler Phosphatverlust kann neben hereditären Ursachen auch durch ein Tumorleiden verursacht werden, welches zu einer Osteomalazie und Hypophosphatämie eben durch einen renalen Phosphatverlust führt (tumorinduzierte Osteomalazie). Diese Form der Osteomalazie ist ursächlich bedingt durch eine Überexpression an FGF23 oder anderen Phosphatoninen. Wird der Tumor – der meist mesenchymalen Ursprungs ist – exstirpiert, so fehlt die Überexpression des Phosphatonins und der Patient ist geheilt. Die klinischen Befunde sind identisch zu den hereditären Formen des Phosphatverlustes, der Vitamin-D-resistenten Rachitis (Phosphatdiabetes). Auch bei deren häufigster Form,

der X-chromosomal vererbten hypophosphatämischen Rachitis, ist die Mutation bekannt. Es mehren sich die Erkenntnisse, dass FGF23 eine zentrale Rolle in dem Zusammenspiel der Gene und Proteine hat, die Auswirkungen auf die Phosphathomöostase haben. So ist z. B. die autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (ADHR) direkt verursacht durch eine aktivierende Mutation des FGF23-Gens, welches zu einer verminderten Phosphatrückresorption in der Niere führt und somit zu einem renalen Phosphatverlust.

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Catharina Bullmann  
amedes  
Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
catharina.bullmann@amedes-group.com

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 31. März 2011  
10:30–12:00 Uhr  
Saal 4

## Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel

Vorsitz: M. Amling, Hamburg;  
L. C. Hofbauer, Dresden

**IMPRESSUM****HERAUSGEBER UND VERLAG**

WILEY-BLACKWELL  
 Blackwell Verlag GmbH  
 A company of John Wiley & Sons, Inc.  
 Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
 Tel.: 030 / 47 0 31-432  
 Fax: 030 / 47 0 31-444  
 medreports@wiley.com  
 www.blackwell.de

**WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG**

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland  
 Prof. Dr. Jochen Kußmann  
 Prof. Dr. Georg Schett  
 Prof. Dr. Klaus Engelke

**CHEFREDAKTION**

Alexandra Pearl, M.Sc. (-432)  
 apearl@wiley.com

**REDAKTION**

Rüdiger Zart (-413)  
 ruediger.zart@wiley.com

**ANZEIGEN**

Rita Mattutat (-430)  
 rita.mattutat@wiley.com

**SONDERDRUCKE**

Barbara Beyer (-467)  
 barbara.beyer@wiley.com

**VERLAGSREPRÄSENTANZ**

Imke Ridder Verlagsservice e.K.  
 Rudolf-Diesel-Straße 10  
 86899 Landsberg  
 Tel.: 8191 / 97 11 03  
 Fax: 8191 / 97 11 04  
 medreport@imke-ridder.de

**PRODUKTION**

Schröders Agentur, Berlin  
 www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
 Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.  
 Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
 (45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik  
 „Aktuelles aus der Industrie“ gehören  
 nicht zum wissenschaftlichen Pro-  
 gramm der Veranstaltung. Für ihren  
 Inhalt sind die jeweiligen Autoren,  
 Institutionen oder Unternehmen  
 verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und  
 Applikationen sind im Beipackzettel  
 auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.  
 Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 5+6/ 35. Jahrgang  
 Berlin, im März 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
 ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

**ANKÜNDIGUNG**

7. bis 10. März 2012

## 55. SYMPOSION der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

**Endokrinologie – von klinischer  
 Spezialisierung bis zu den großen  
 Volkskrankheiten  
 Forschung – Klinik – Weiterbildung**

www.dge2012.de

**TAGUNGsort**

Congress Center Rosengarten  
 Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim  
 www.rosengarten-mannheim.de

**TAGUNGSPRÄSIDENT**

Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki  
 Abt. für Gynäkologische Endokrinologie  
 und Fertilitätsstörungen  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Vossstraße 9, 69115 Heidelberg  
 Tel.: +49-6221-567910

**TAGUNGSSEKRETARIAT**

Heidi Gärtner  
 Abt. für Gynäkologische Endokrinologie  
 und Fertilitätsstörungen  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Vossstraße 9, 69115 Heidelberg  
 Tel.: +49-6221-567915  
 Fax: +49-6221-565713  
 dge.2012@med.uni-heidelberg.de

**TAGUNGSORGANISATION**

EndoScience  
 Endokrinologie Service GmbH  
 Mozartstraße 23  
 93128 Regenstein  
 Tel.: +49-9402-94811-12  
 Fax: +49-9402-94811-19  
 info@endoscience.de  
 www.endoscience.de

# Differenzialtherapie der Hyponatriämie

Heiner Mönig, Kiel

Mit dem Befund „Hyponatriämie“, also einer Plasma-Natriumkonzentration von unter 135 mmol/l, werden Praktiker und Kliniker sehr häufig konfrontiert. Im stationären Bereich wird die Prävalenz mit 15–30 % angegeben; Hyponatriämie stellt hier die häufigste Elektrolytstörung dar und ist mit einer erhöhten Mortalität im Krankenhaus assoziiert. Voraussetzung für eine adäquate Therapie ist eine korrekte differenzialdiagnostische Beurteilung.

Sehr hilfreich und als erster differenzialdiagnostischer Schritt zentral wichtig ist dabei die klinische Beurteilung des Volumenstatus unter Einbeziehung bestimmter Laborparameter (Abb. 1). Für die Frage, welche Symptomatik eine Hyponatriämie verursacht und somit auch für die Behandlungsbedürftigkeit, ist weniger der Absolutwert des Natriumspiegels relevant, sondern eher die Dauer sowie die Geschwindigkeit, mit der sich die Hyponatriämie mutmaßlich entwickelt hat; dies kann oftmals aus der Anamnese oder den Vorbefunden ermittelt werden oder ergibt sich aus dem klinischen Kontext. Beispielsweise findet man eine Hyponatriämie regelmäßig bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites; in solchen Fällen kommt ihr kaum ein eigener Krankheitswert zu. Im klinischen Alltag wird man außerdem immer wieder mit vorwiegend älteren Patienten konfrontiert, die eine chronische und meist milde Hyponatriämie zeigen, die in Anbetracht der oft vorliegenden Multi-

morbidität kaum beachtet wird. Man sollte aber wissen, dass sich auch in dieser Patientengruppe neurologische Störungen gehäuft nachweisen lassen; so z. B. Gangunsicherheit mit der Folge einer Sturzgefährdung. Die Symptomatik der Hyponatriämie umfasst ein breites Spektrum von Symptomen, die von unspezifischen neurokognitiven Einschränkungen wie Konzentrations- und

Gedächtnisstörungen bis hin zu schwersten neurologischen Störungen (Vigilanz- und Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit und Erbrechen, Krampfanfälle, Koma, schließlich Atemstillstand) reichen.

## Differenzialtherapie

Neben dem Schweregrad der Symptomatik ist für die Therapiewahl die korrekte Einordnung in die Kate-

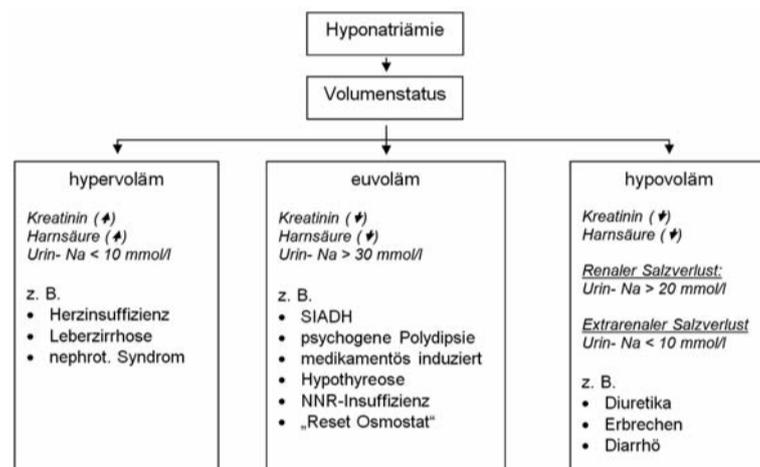


Abb. 1: Klinische Beurteilung des Volumenstatus bei Hyponatriämie.

gorien hypovoläm, euvoläm, hypervoläm ausschlaggebend. Mischformen sind allerdings möglich, bei denen man sich an der im Vordergrund stehenden Ursache orientieren sollte.

Der Kaliumspiegel sollte ebenfalls im Auge behalten werden, zum einen wegen häufig anzutreffender kombinierter Elektrolytstörungen und zum anderen, weil ein Ausgleich der Hypokaliämie auch den Natriumspiegel anhebt und so zu einem unbeabsichtigt raschen Anstieg der Natriumkonzentration führen kann (s. u.).

Bei hypovolämer Hyponatriämie, z. B. wegen profuser Diarrhö, wird das Volumendefizit mit isotoner NaCl-Lösung oder Verabreichung kochsalzreicher Getränke und Speisen behandelt. Diese Situation stellt auch die einzige Indikation zur Verordnung von Kochsalztabletten („Schwedentabletten“) dar, die leider gelegentlich auch bei anderen Formen der Hyponatriämie eingesetzt werden und dann kontraproduktiv sind (z. B. bei Hyponatriämie infolge Leberzirrhose).

Bei hypervolämer Hyponatriämie mit Ödemen (z. B. bei Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose) wird, soweit möglich, eine Flüssigkeitsrestriktion angesetzt; im Vordergrund steht aber die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung. Thiazide oder Xipamid können eine Hyponatriämie verursachen bzw. verstärken und sollten nach Möglichkeit nicht eingesetzt werden.

Bei der euvolämen Hyponatriämie wird als häufigste Ursache das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekre-

tion (SIADH) angetroffen, so dass im Folgenden darauf fokussiert wird. Grundsätzlich bieten sich neben der Behandlung der Grunderkrankung (z. B. Chemotherapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom) drei Behandlungsvarianten an:

- Trinkmengenbeschränkung
- Infusion hypertoner Kochsalzlösung
- Einsatz von Tolvaptan, einem Vasopressin-V2-Rezeptorantagonisten

Bei *milder* neurokognitiver Symptomatik kann eine Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr bzw. Trinkmenge auf 800–1000 ml täglich ausreichend sein; ein kurzfristiger Therapieversuch mit Tolvaptan (s. u.) kann erwogen werden.

Bei *mittelschwerer* Symptomatik wurde bisher als Standardtherapie hypertone (z. B. 3 %) Kochsalzlösung infundiert, wobei zu beachten ist, dass die Symptomatik meist schon bei Natriumkonzentrationen von ca. 120–125 mmol/l sistiert und dass es bei zu raschem Ausgleich einer länger bestehenden Hyponatriämie zu einer zentralen pontinen Myelinolyse, also einer schwersten Störung der Hirnstammfunktion, kommen kann.

Beispielrechnung:

- Weibliche Patientin, Körpergewicht 60 kg, Ist-Natrium 110 mmol/l, Soll-Natrium 125 mmol/l.
- Natriumdefizit =  $0,5 \times \text{Körpergewicht (kg)} \times (\text{Soll-Natrium} - \text{Ist-Natrium}) = 0,5 \times 60 \times (125 - 110) = 450 \text{ mmol}$ .
- Eine 3%ige NaCl-Lösung enthält 514 mmol/l, benötigt werden also

FORTSETZUNG AUF SEITE 7

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Mehr Komfort für Patienten mit Akromegalie und Neuroendokrinen Tumoren

### Die neue Sicherheitsspritze von Somatuline Autogel®

Somatuline Autogel® (Wirkstoff: Lanreotid), das einzige langwirksame Somatostatin-Analogon, das ohne Aufbreitung sofort anwendbar ist, wird ab sofort in einer neuen Fertigspritze mit automatischem Nadel-sicherungssystem angeboten. Die Neuerungen erleichtern die Handhabung und bieten Schutz vor ungewollten Nadelstichverletzungen und deren möglichen Folgen. Mit Somatuline Autogel wird die Behandlung von Patienten mit Akromegalie oder Neuroendokrinen Tumoren somit noch sicherer und einfacher in der Anwendung.

Die Forschung der international tätigen Ipsen Gruppe steht ganz im Zeichen der Philosophie „Innovation for patient care“. Das innovative und internationale Pharmaunternehmen, in dem sich knapp 20 % der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Forschung widmen, stellt die Bedürfnisse des Patienten auch in den Mittelpunkt der Produktentwicklung – so wie bei der neuen Sicherheitsspritze von Somatuline Autogel®. Denn die Fertigspritze wurde in wichtigen Details optimiert [1]:

- Ein automatisches Nadelsicherungssystem schützt nach Gebrauch vor akzidentellen Stichverletzungen und deren möglichen Folgen.
- Ein Klickgeräusch signalisiert die vollständige Injektion des Wirkstoffs.
- Die Nadel der 120 mg-Dosierung ist deutlich dünner und die Injektion damit weniger unangenehm.
- Der Anwendungskomfort der Fertigspritze wurde weiter verbessert.

### Mehr Sicherheit – für medizinisches Fachpersonal und Patient

Das neue, automatische Nadelsicherungssystem ist eine wesentliche Verbesserung im Sinne der Prävention von Nadelstichverletzungen, denn die Nadel zieht sich automatisch nach der Injektion komplett und dauerhaft in den Nadelschutz zurück. Dies ermöglicht einen sicheren Umgang und eine sichere Entsorgung der Spritze nach der Anwendung. Wie wichtig dies ist, zeigt unter anderem die Tatsache, dass sich jährlich allein im stationären Versorgungsbereich über 500.000 Nadelstichverletzungen pro Jahr ereignen. Zu den schlimmsten möglichen Folgen gehören dabei Infektionserkrankungen wie Hepatitis B und C oder HIV [2]. Dieses nicht unerhebliche Risiko kann durch den Einsatz einer Sicherheitsspritze auf ein Minimum reduziert werden.

Eine weitere Verbesserung der Fer-

tigspritze: Die vollständige Injektion des Wirkstoffes, die aus therapeutischer Sicht notwendig ist, wird jetzt durch ein Klickgeräusch signalisiert – das gibt zusätzlich Sicherheit bei der Injektion. Zudem ist es gelungen, bei der 120 mg-Dosierung durch die Weiterentwicklung der Fertigspritze, den Durchmesser der Nadel um 15 % im Sinne der Patientenbedürfnisse zu verringern, so dass die Injektionsnadeln der Spritzen aller 3 Dosierungen nun identisch sind.

### Bisherige Vorteile bleiben erhalten

Somatuline Autogel® ist weiterhin das einzige langwirksame Somatostatin-Analogon, welches ohne Aufbereiten sofort eingesetzt werden kann und tief subkutan injiziert wird. Daher kann Somatuline Autogel® sogar vom Patienten selbst oder einem entsprechend unterwiesenen Partner injiziert werden. Für die Patienten bedeutet diese Therapieoption mehr

Komfort, Unabhängigkeit und Flexibilität in ihrer Lebensführung.

### Unverändert gute Wirksamkeit

Die gute klinische Wirksamkeit von Somatuline Autogel® zur Behandlung von Akromegalie und Neuroendokrinen Tumoren [3, 4] bleibt auch bei der neuen Sicherheitsspritze unverändert. Therapeutische Wirkspiegel werden mit Somatuline Autogel® nach 24 Stunden erreicht und halten zuverlässig an. Die spezielle Formulierung von Somatuline Autogel® ermöglicht Verlängerungen des Injektionsintervalls bis 56 Tage [1, 5, 6]. Dabei ist Somatuline Autogel® auch bei der Selbstinjektion durch den Patienten gut verträglich [7, 8].

### Fazit

Die neue Sicherheitsspritze von Somatuline Autogel® erhöht den Komfort und die Sicherheit der Applikation. Dies kommt dem Patienten ganz im Sinne der Philosophie der Ipsen Pharma GmbH: „Innovation for patient care“ zugute. Nicht zuletzt profitiert auch das medizinische Fachpersonal durch das automatische Nadelsicherungssystem und das dadurch verringerte Risiko ungewollter Nadelstichverletzung und möglicher Folgeinfektionen.

### QUELLEN

- 1 Fachinformation Ipsen Pharma, Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg, Stand Oktober 2010.
- 2 [http://www.nadelstichverletzung.de/wie\\_viele\\_nadelstichverletzungen\\_ereignen\\_sich.html](http://www.nadelstichverletzung.de/wie_viele_nadelstichverletzungen_ereignen_sich.html). Abgefragt am 25.02.2011.
- 3 Melmed S, Cook D, Schopohl J et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52-week open extension. *Pituitary* 2010; 13(1): 18-28.
- 4 Bajetta E, Procopio G, Catena L et al. Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a Phase III Study. *Cancer* 2006; 107(10): 2474-81.
- 5 Boscani PF, Caglioni P, Crivelli F et al. The bioavailability and dose-proportionality of lanreotide autogel, 60, 90 and 120 mg, after deep subcutaneous injection: an open-label, parallelgroup, randomized study in healthy volunteers. Poster presented at the 12th International Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, 31. August – 4. September, 2004.
- 6 Cendros JM, Peraire C, Trocóniz IF, Obach R. Pharmacokinetics and population pharmacodynamic analysis of lanreotide Autogel. *Metabolism* 2005; 54(10): 1276-81.
- 7 Salvatori R, Nachtigall LB, Cook DM et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13(2): 115-22.
- 8 Adelman D, Smith S, Liebert K et al. Time saving self- or partner-administration of lanreotide in acromegalic patients: results from the SALSA study. Poster P1-764 presented at the annual ENDO meeting, Washington, DC, 10-13 June, 2009.

## Perspektiven der interventionellen Diabetes-Therapie

# Operative Therapie des Diabetes mellitus?

Martin Merkel, Hamburg



Priv.-Doz. Dr. Martin Merkel

**Beim „International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA)“ waren 64 % der Männer und 57 % der Frauen adipös oder übergewichtig. Deutschland folgt diesem weltweiten Trend und ist bei der Prävalenz von Diabetes mellitus mit über 12 % sogar an der europäischen Spitze. Trotz verschiedenster, z. T. neuer therapeutischer Optionen – angefangen von Metformin und Sulfonylharnstoffen über Glinide und GLP1-Analoga bis hin zu Insulin – erreichen viele Patienten mit Typ-2-Diabetes den HbA1c-Zielwert nicht.**

Ein wesentlicher Hinderungsgrund hierbei ist nicht nur die stetige Progredienz der diabetischen Stoffwechsellaage sondern auch der fehlende Erfolg bei der Implementierung von Lebensstilveränderungen wie körperlicher Aktivität und Gewichtsabnahme. Es steht nicht zu erwarten, dass sich dieses medizinische Problem in naher Zukunft konservativ lösen lässt.

### Bariatrische Operationen zur Gewichtsreduktion

Vor diesem Hintergrund werden zunehmend auch interventionelle therapeutische Verfahren für Adipositas und Typ-2-Diabetes diskutiert. Die American Diabetes Association empfiehlt bariatrische Operationen (Operationen mit dem Ziel der Gewichtsabnahme) ab einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup>; bei Vorliegen von Komplikationen, beispielsweise eines Diabetes, bereits ab 35 kg/m<sup>2</sup>. Hintergrund ist, dass hierbei nicht nur eine Gewichtsreduktion, sondern auch eine Senkung der Gesamtmortalität erreicht werden kann.

### Unterschiedliche antidiabetische Effekte bariatrischer Verfahren

Interessant ist, dass Verfahren, bei denen der Nahrungsfluss im Antrum bzw. Duodenum verändert wird (z. B. bileopankreatische Diversion,

Y-Roux-Magenbypass) eine stärkere antidiabetische Wirkung haben als Methoden mit Erhalt der duodenalen Kontinuität (z. B. Magenband, Schlauchmagen). Gleichzeitig fällt auf, dass die Besserung der diabetischen Stoffwechsellaage nicht mit der Gewichtsreduktion korreliert, bereits kurz nach der Operation zu finden ist und sogar in einer Studie mit schlanken Patienten mit Typ-2-Diabetes auftrat. Naturgemäß bedürfen die Untersuchungen hierzu noch einer Bestätigung in größeren, prospektiven Kohorten.

### Ungeklärter Mechanismus des antidiabetischen Effektes

Warum sich bei einigen Verfahren die Stoffwechsellaage mehr bessert als bei anderen, ist letztlich ungeklärt. Es konnte gezeigt werden, dass nach Magenbypass-OP die ektope Lipidakkumulation in Leber und Skelettmuskel reduziert wird und sich konsekutiv die Insulinsensitivität bessert. Dies könnte u. a. an der kontrainsulinären Funktion von Ghrelin liegen, das nach den genannten operativen Verfahren vermindert ausgeschüttet wird. Durch eine Veränderung des Speiseflusses im Dünndarm könnte eine veränderte Kinetik der Inkretine, namentlich GLP-1 oder auch PYY, entstehen oder ein hypothetischer, diabetogener Faktor aus dem

Tab. 1: Vollständige Remission eines Diabetes.

|               |      |
|---------------|------|
| Magenband     | 17 % |
| Schlauchmagen | 33 % |
| Y-Roux-Bypass | 69 % |

Tab. 2: Postulierte antidiabetische Mechanismen bariatrischer Operationen.

- verminderte ektope Lipidakkumulation
- Ghrelin-Reduktion
- veränderte Inkretin-Kinetik oder -Wirkung

Duodenum vermindert ausgeschüttet werden. Weitere Studien zu diesen unerforschten, spannenden pathophysiologischen Vorgängen laufen derzeit.

### Elektrische Magenstimulation als Alternative

Angesichts dieser Beobachtungen wurden Verfahren entwickelt, die die gastroduodenale Nahrungspassage bzw. Motilität modulieren. Sie haben zum Ziel, den antidiabetischen Effekt bariatrischer Verfahren ohne Anatomieverändernde Operationen am Intestinum zu erreichen. Am weitesten entwickelt ist hierbei ein Verfahren der elektrischen Magenstimulation (Tantalus®). Bei dieser der

Herzinsuffizienz-Therapie entlehnten Methode wird postprandial ein elektrischer Stimulus in der Plateau- bzw. Refraktärphase der antralen Magenmuskeln abgegeben. Dieser Stimulus ist nicht spürbar und führt nicht zu einer häufigeren, sondern zu einer stärkeren Kontraktion und vermutlich auch zu einem vagalen Stimulus sowie zur Freisetzung verschiedener Mediatoren aus dem Antrum. Der Erfolg ist ein rascheres Sättigungsgefühl und eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellaage bei mäßiger Gewichtsreduktion. In einer ersten kleineren Serie mit diesem komplett minimalinvasiv implantierten und vollautomatischen System konnte der HbA1c nach 6 Monaten von 8,5 ± 0,7 % auf 7,6 ± 1 % reduziert werden; es fanden sich ein niedrigerer Blutdruck und ein günstigeres Lipidprofil. Dieser Effekt konnte mittlerweile bei etwa 70 Patienten bestätigt werden; er blieb auch bei Patienten in der Langzeittherapie nachweisbar (unpublizierte Daten).

Eine andere Methode sind endoluminale Verfahren mit Einlage einer Resorptionsbarriere in das Duodenum. Diese Verfahren nutzen die Tatsache, dass offensichtlich der reduzierte Kontakt der Nahrung mit der duodenalen Schleimhaut für den antidiabetischen Effekt von Bedeutung ist. Ein Vorteil ist, dass diese endoluminalen Schläuche endoskopisch implantiert werden können, problematisch sind derzeit noch

Nebenwirkungen wie Blutung und Obstruktion.

### Perspektive

Nichtbariatrische Verfahren zur interventionellen Diabetes-Therapie stehen erst am Anfang ihrer Entwicklung. Aber der Gedanke, durch eine minimalinvasive oder gar endoskopische Intervention eine diabetische Stoffwechsellaage dauerhaft zu bessern oder gar zu heilen, ist faszinierend. Laufende und zukünftige Studien werden den Stellenwert dieser Verfahren klären.

Literatur beim Verfasser

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Merkel  
Asklepios Klinik St. Georg  
1. Medizinische Abteilung  
Lohmühlenstraße 5  
20099 Hamburg  
m.merkel@asklepios.com

## PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 30. März 2011  
15:30–17:00 Uhr  
Saal 4

### Adipositas und Diabetes: Von der Genetik bis zur interventionellen Therapie

Vorsitz: A. Pfeiffer, Berlin;  
W. Tigges, Hamburg

### FORTSETZUNG VON SEITE 6 Differenzialtherapie der Hyponatriämie

450/514 = 0,875 l (875 ml). Da die Korrekturgeschwindigkeit nicht mehr als 0,5 mmol/l/h (10–12 mmol/l/24 h bzw. maximal 18 mmol/l/48 h) betragen soll, werden für die angestrebte Korrektur um 15 mmol/l (= 125 – 110) 30 Stunden (= 15/05) benötigt; bei 875 ml Infusionsvolumen ergibt sich eine Infusionsgeschwindigkeit von 875/30 = 29 ml/h.

Die Natriumkonzentration im Serum sollte engmaschig (2-stündlich) kontrolliert werden.

Bei schweren neurologischen Symptomen erfolgt die Infusion 3%iger NaCl-Lösung in der Anfangsphase in höherer Infusionsgeschwindigkeit (bis zu 2 mmol/l/h), bis die Symptomatik sich bessert. In dieser Situation sind stündliche Kontrollen der Natriumkonzentration im Serum und eine zügige Rücknahme der Korrekturgeschwindigkeit bei Besserung der Symptomatik anzuraten.

### Therapie mit Vaptanen

Tolvaptan ist der erste für die Behandlung des SIADH zugelassene oral einsetzbare Vasopressin-V2-Rezeptorantagonist. Die Dosierung beträgt initial 15 mg (im Ausnahmefall 7,5 mg) einmal täglich p.o. Selten kann eine Erhöhung der Dosis auf 30 mg bzw. 60 mg notwendig sein. Das Wirkungsmaximum tritt nach etwa 2 Stunden ein; die Wirkdauer beträgt ca. 8–10 Stunden. Engmaschige Kontrolle des Natriumspiegels sind auch hier erforderlich (zum Zeitpunkt 0, 6, 24 und 48 Stunden nach Beginn der Therapie). Ein zu rascher Anstieg ist wie bei der Therapie mit konzentrierten NaCl-Lösungen unbedingt zu vermeiden; deshalb wird die Trinkmengenrestriktion aufgehoben. Ggf. kann durch Erhöhung der Trinkmenge und/oder Infusion von Glucose-5%-Lösung gegengesteuert werden.

Nach 2–3 Tagen kann auf eine Flüssigkeitsrestriktion umgestellt werden; bei fortbestehendem SIADH kann eine Dauertherapie erwogen

werden. Ist eine Beendigung der Tolvaptan-Therapie geplant, muss die Behandlung ausschleichend unter entsprechenden klinischen und laborchemischen Kontrollen erfolgen.

Literatur beim Verfasser

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Heiner Mönig  
Klinik für Innere Medizin I  
UKSH/Campus Kiel  
Arnold-Heller-Straße 3  
24105 Kiel  
heiner.moenig@uk-sh.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 1. April 2011  
12:30–14:00 Uhr  
Saal 6

### Hyponatriämie gezielt behandeln

Vorsitz B. Alolio, Würzburg

# Renaissance des braunen Fettgewebes

Daniel Tews, Ulm



Dr. Daniel Tews

**Braunes Fettgewebe (BFG) dient der Freisetzung von Energie durch adaptive Thermogenese. Vermittelt wird diese durch Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette von der ATP-Produktion durch ein für BFG spezifisches Protein, dem UCP-1 (uncoupling protein 1). BFG dient demnach als thermogenes Gewebe zum Schutz vor kalten Umgebungstemperaturen. Seine Aktivität und Expansion wird durch das sympathische Nervensystem als Antwort auf Kälte durch die Ausschüttung von Katecholaminen kontrolliert.**

Beim Menschen kommt braunes Fettgewebe bei Neugeborenen in unterschiedlichen Depots vor. Die prominenteste Region besteht aus einer dünnen trapezförmigen interscapulären Schicht. Ein weiteres Depot zieht sich von Lappchen, die die Muskeln und Gefäße des Nackenbereichs umgeben, über subscapuläre Extensionen bis hin zu axillären Ansammlungen. Kleinere Depots finden sich im Mediastinum zwischen Trachea und Ösophagus und abdominal um die Nieren, Nebennieren, Pankreas und die Aorta. Die Anzahl brauner Adipozyten wird nach dieser Lebensphase durch Apoptose dezimiert. Das BFG wurde deshalb bis vor kurzem als nicht relevant für den Metabolismus des adulten Menschen angesehen. Zwar konnte die Existenz von braunem Fettgewebe in Post-mortem-Studien auch bei Erwachsenen gezeigt werden, seine Funktionalität und somit seine physiologische Relevanz war allerdings bisher umstritten. Das lag unter anderem daran, dass es bislang nicht möglich war, am lebenden Menschen die Funktionalität des BFG zu untersuchen. Durch eine neue, nichtinvasive Technik ist dies

heute möglich. Mittels PET-CT konnten kürzlich signifikante Mengen funktionell aktiven braunen Fettgewebes in Erwachsenen nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass die Aktivität des Gewebes bei adipösen Probanden im Vergleich zu schlanken Kontrollen signifikant vermindert war. Darüber hinaus waren Unterschiede hinsichtlich des Alters und Geschlechts der Probanden erkennbar.

**Unterschiedliche Vorläuferzellen** Abstammungsstudien legen nahe, dass weiße und braune Fettzellen aus unterschiedlichen Vorläuferzellen stammen. So stammen braune Fettzellen wie auch Myoblasten aus myogenic factor 5 (myf5)-exprimie-

renden Vorläuferzellen des Dermo-myotoms (paraxiales Mesoderm), während weiße Fettzellen aus dem lateralen Mesoderm entstehen. Braune Adipozyten finden sich einzeln als Inseln in weißem Fettgewebe und ihre Bildung wird in Nagern durch Kälte oder Katecholamine induziert. Der Ursprung dieser Zellen gibt zurzeit Anlass zu Spekulationen. Es wird postuliert, dass braune Fettzellen auch in weißem Fettgewebe aus Vorläuferzellen „rekrutiert“ werden können. Neuere Studien in Nagern zeigen außerdem, dass braune Adipozyten auch direkt aus weißen Fettzellen über einen  $\beta_3$ -adrenergen Mechanismus transdifferenzieren können. Im humanen System wurde dies in vivo bisher

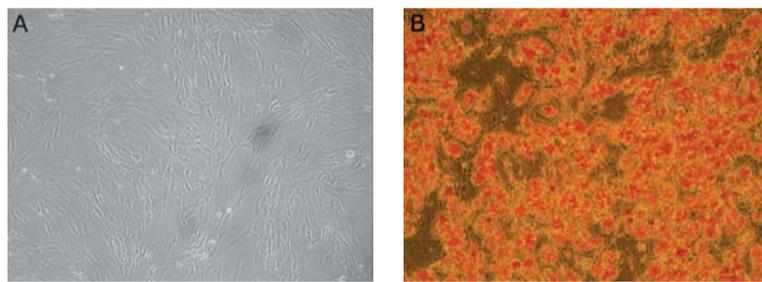


Abb. 1: SGBS-Präadipozyten zu Beginn (A) und nach 14 Tagen (B) der adipogenen Differenzierung, OilRed-O-Färbung (D. Tews, M. Wabitsch 2011).

nicht untersucht. Allerdings gibt es auch beim Menschen Hinweise auf die Anwesenheit brauner Adipozyten in weißem Fettgewebe und Muskel.

Eigene Untersuchungen in unserem Forschungslabor an der humanen Adipozytenzelllinie SGBS zeigen, dass der braune Fettzellmarker UCP-1 während der adipogenen Differenzierung in diesen Zellen induzierbar ist. Die Expression von UCP-1 wird dabei durch Insulin und Triiodthyronin stimuliert. Diese Zelllinie stellt daher ein gutes Modell zur Untersuchung der UCP-1-Regulation und evtl. auch der Funktion brauner Adipozyten in einem menschlichen System dar.

Zahlreiche Studien bei Nagern legen den direkten Zusammenhang zwischen braunem Fettgewebe und der Regulation des Körpergewichts nahe. Nach Adrenalin-Behandlung von kälteadaptierten Ratten erhöhte sich der Blutfluss im braunen Fettgewebe auf 33 % des Herzvolumens bei einem relativen Körpergewichtsanteil des BFG von nur 1,3 %. Im Vergleich dazu wurden die Skelettmuskeln bei einem Körpergewichtsanteil von 38 % nur von 8,4 % des Herzvolumens durchblutet. Bei Mäusen mit diät-induzierter Adipositas führt eine Haltung für 7 Tage bei 5° C zu einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme bei gleichzeitiger Reduktion der Körperfettmasse um 55 %. Weiterhin führt die Stimulation von Thermogenese durch pharmakologische betaadrenerge Stimulation oder durch Behandlung mit Thyroidrezeptor-Agonisten bei Nagern zu einer Reduktion von Adipositas. Ob auch beim Menschen ein Zusammenhang zwischen adaptiver Thermogenese und Körpergewichtsregulation existiert, ist umstritten.

Studien zeigen allerdings einen eindeutigen Zusammenhang zwischen BMI und der Aktivität des braunen Fettgewebes. Demnach trägt kälte-induzierte zitterfreie Thermogenese beim Menschen im Durchschnitt zu 11,8 % zum Energieumsatz bei. Hohe interindividuelle Unterschiede können dabei Einfluss auf die Entwicklung des Körpergewichts haben.

## Fazit

Auch wenn die Behandlung mit Thyroidhormonen oder  $\beta_3$ -Rezeptoragonisten beim Menschen aufgrund ihrer Nebenwirkungen bzw. der relativ geringen Expression von  $\beta_3$ -Adrenorezeptoren in humanen braunen Adipozyten ungeeignet für die Therapie sind, stellt die Rekrutierung und Aktivierung von braunem Fettgewebe eine attraktive Option für die Behandlung von Adipositas dar.

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. rer. nat. Daniel Tews  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie u. Diabetologie  
Endokrinologisches Forschungslabor  
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Universität Ulm  
Eythstraße 24  
89075 Ulm  
daniel.tews@uniklinik-ulm.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 1. April 2011  
18:15–19:00 Uhr  
Saal 4

## Adipositas

Vorsitz: H. Krude, Berlin;  
H. Lehnert, Lübeck

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Schilddrüsenkarzinomtherapie

## Ablation in nur 14 Tagen: Das „Fast Track“-Verfahren mit rhTSH

**Eine Radioiodablation bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie in nur 2 Wochen? Das gelingt nur, wenn die Ablation in Euthyreose stattfinden und damit auf die Phase der Hormonkarenz verzichtet werden kann. Ermöglicht wird dieses „Fast Track“-Verfahren durch rhTSH (Thyrogen®): Das rekombinante humane Thyreoidea-stimulierende Hormon erspart dem Patient die Folgen einer Hypothyreose und verkürzt dabei die Therapiedauer um bis zu 75 Prozent.**

Nach der Thyreoidektomie wird beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom die Radioiodablation mit Iod 131 durchgeführt, um residuales Schilddrüsen-gewebe oder verbliebene Tumorzellen zu zerstören und die Inzidenz von Rezidiven und Fernmetastasen zu reduzieren. rhTSH ermöglicht eine schnelle, innerhalb von zwei Tagen wirksame, exogene TSH-Stimulation auf weit über 30 mU/l, wie es für die Durchführung der Radioiodablation notwendig ist. Dabei wird rhTSH (Thyrogen® 0,9 mg) im Abstand von 24 Stunden zweimal i.m. injiziert. Durch die Gabe von Thyrogen® ist zudem die effektive Halbwertszeit des Radioiods im Zielgewebe signifikant verlängert. Mit Thyrogen® besteht erstmals die Option einer direkten LT4-Substitution nach der Operation und damit der Vorteil einer Ablation in euthyreoter Stoffwechsellage bei maximaler Wirksamkeit.

### Vorteile des „Fast Track“-Verfahrens wissenschaftlich belegt

Die vergleichbare Wirksamkeit des „Fast Track“-Verfahrens mit Thyrogen® im Vergleich zur traditionellen vier- bis sechswöchigen Therapie unter Hormonkarenz („Slow Motion“) wird in aktuellen Studien wie der von Emmanouilidis N. et al. belegt [1]. Bei der Gruppe, die mit rhTSH therapiert wurde, vergingen von der Thyreoidektomie bis zur Ent-

lassung nach Radioiodablation 10,1 Tage, die Arbeitsunfähigkeitstage betragen 5,9 Tage. Bei der „Hypothyreose-Gruppe“ vergingen hingegen 36,2 Tage bis zur Entlassung nach Radioiodablation und die Arbeitsunfähigkeitstage waren im Vergleich mit 28,8 Tagen signifikant höher. Sowohl bei Niedrigrisiko- als auch bei Hochrisiko-Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne bekannte Fernmetastasen

kann die aktuelle Therapiemethode mit rhTSH angewandt werden und erspart den Betroffenen die zum Teil schwerwiegenden Folgen einer Hypothyreose wie beispielsweise kognitive Störungen, kardiale Einschränkungen oder Depressionen. Darüber hinaus ist bei der 14-Tage-Therapie mit Thyrogen® eine Abrechnung von zwei getrennten DRGs (Diagnosebezogene Fallgruppe) jeweils für Chirurgie und Ablation möglich.

### Internationale Leitlinien befürworten Thyrogen®

Sowohl bei der Radioiodablation als auch in der stationären und ambulanten diagnostischen Nachsorge hat sich der Einsatz von Thyrotropinafa

bewährt. Eine Reihe internationaler Leitlinien bestätigt dies und die European Society of Medical Oncology (ESMO) bezeichnet den Einsatz von rhTSH in der Ablation sogar als „Methode der Wahl“ [2].

### Internationale Patientenbefragung unterstützt Einsatz von rhTSH

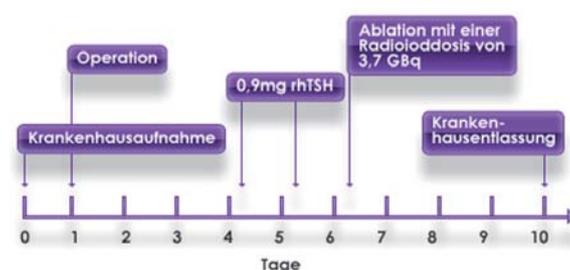
Eine 2010 durchgeführte internationale Patientenbefragung der Thyroid Cancer Alliance resultiert in der Erkenntnis, dass 87 Prozent der Befragten, die beide Therapiemethoden kannten, die Methode unter rhTSH favorisierten. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass den Patienten die Nebenwirkungen, unter denen sie bei der „Slow Motion“-Methode mit Hormonkarenz litten, bei der rhTSH-Therapie erspart blieben.

## LITERATUR

- Emmanouilidis N. et al. Eur J Endocrinol 2009; 161(5): 763-9.
- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 4): 143-6.

Autor: Jessica Glasebach, Köln  
Mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH, Neu-Isenburg

a) Operation und Radioiodablation in Kombination (mit rhTSH)



b) Operation und Radioiodablation in zwei Schritten (ohne rhTSH)

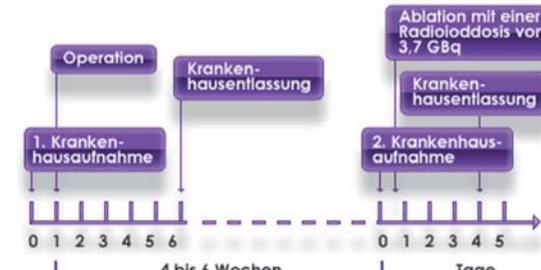


Abb. 1: Vergleich der „Fast Track“-Methode unter Thyrogen® und der „Slow Motion“-Methode unter Hormonkarenz.

# Hereditäre endokrine Tumorsyndrome

Friedhelm Raue, Heidelberg

Zu den angeborenen endokrinen Tumorsyndromen gehört die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1) und Typ 2 (MEN 2), das Nebenschilddrüsenkarzinom im Rahmen des Hyperparathyreoidismus-Jaw-Tumor-Syndroms (HPT-JT), familiär auftretende Phäochromozytome oder Paragangliome im Rahmen der von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL), der Succinat-Dehydrogenase-Enzym (SDH)-Mutationen, der Neurofibromatose Typ 1 (NF1), verschiedene endokrine Tumoren im Rahmen des Carney-Komplexes (CNC), des Cowden-Syndroms und weitere seltene Syndrome (Tab. 1).

Allen diesen Erkrankungen gemeinsam ist das familiäre Auftreten verschiedener endokriner und nicht-endokriner Tumoren bedingt durch Keimbahn-Mutationen in spezifischen Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen. Die molekulare Analyse der involvierten Gene erlaubt die exakte Charakterisierung des Syndroms. Nachgewiesene Mutationen beim Indexfall dienen dazu in den Familien frühzeitig eine Genträgerschaft festzustellen und Betroffene mit einem Risiko einen Tumor zu entwickeln von Nicht-Betroffenen zu unterscheiden. Durch regelmäßige Screening-Untersuchungen der Betroffenen können die Tumoren im frühen Stadium erkannt und behandelt werden, dadurch kann die Prognose verbessert werden. Die Kenntnis der betroffenen Gene erlaubt Einblick in die Pathophysiologie der Tumorentwicklung und ermöglicht eine gezielte Suche nach molekularen Angriffspunkten für eine Therapie. Viele der Keimbahnmutationen werden auch bei den entsprechenden sporadischen Tumoren als somatische Mutationen beobachtet und geben damit prinzipiell Möglichkeiten auf molekularer Ebene therapeutisch zu intervenieren (z. B. Tyrosinkinase Inhibitoren).

## MEN-1-Syndrom

Leittumor der MEN 1 sind die Nebenschilddrüsenhyperplasien/Adenome mit Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus in der dritten oder vierten Lebensdekade in Assoziation mit einem Hypophysentumor und einem häufig malignen, endokrin aktiven Inselzelltumor des Pankreas. Ursache ist eine Mutation im MEN-1-Gen, die zu einem verkürzten und nicht mehr funktionsfähigen Transkriptionsfaktor Menin (Tumor-Suppressor-Funktion) führt, die Proliferation in den betroffenen Zellen überwiegt. Es sind über 1000 verschiedene Mutationen bekannt, eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation findet man nicht. Auch bei den sporadischen nichtfamiliären Inselzelltumoren des Pankreas, den Hypophysentumoren und den Epithelkörperchentumoren findet man in bis zu 50 % der Fälle somatische MEN-1-Mutationen im Tumorgewebe. Nicht bei allen Patienten mit klassischem MEN-1-Syndrom findet man Keimbahn-Mutation im MEN-1-Gen. Bei diesen 5–10 % der Patienten werden Mutationen in der regulatorischen Sequenz oder große Deletionen vermutet. Daneben finden sich Mutation in anderen Genen, z. B. in Familien mit isolierter Akromegalie

Tab. 1: Hereditäre endokrine Tumorsyndrome oder Tumorsyndrome mit Beteiligung endokriner Tumoren.

| Syndrom                                  | Gen        | Phänotyp  |
|--|------------|---|
| multiple endokrine Neoplasie Typ 1       | MEN1       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenschilddrüsentumoren</li> <li>• Inselzelltumoren</li> <li>• Hypophysentumoren</li> </ul>   |
| multiple endokrine Neoplasie Typ 2       | RET        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Phäochromozytome</li> <li>• Nebenschilddrüsentumoren</li> </ul>                             |
| Hyperparathyreoidismus-Jaw-Tumor-Syndrom | CDC73      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenschilddrüsenadenom/-karzinome</li> <li>• ossifizierende Fibrome im Ober-, Unterkiefer</li> </ul>                                  |
| von-Hippel-Lindau-Syndrom                | VHL        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämangioblastom (Kleinhirn, Rückenmark, Retina)</li> <li>• Nieren-, Pankreas-Zysten/Tumoren</li> <li>• Phäochromozytome</li> </ul>     |
| Paragangliome                            | SDH A-D    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paragangliom</li> <li>• Phäochromozytome (extraadrenal)</li> </ul>   |
| Neurofibromatose Typ 1                   | NF1        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• faciale Angiofibrome</li> <li>• Neurofibrome der Haut</li> <li>• Hamartome</li> <li>• Phäochromozytome</li> <li>• Carcinome</li> </ul> |
| Carney-Komplex                           | PRKAR1A    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myxome</li> <li>• Akromegalie</li> <li>• Schwannome</li> <li>• Nebennierentumoren</li> <li>• Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>           |
| Cowden-Syndrom                           | PTEN       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• Hamartome</li> <li>• Mammakarzinom</li> </ul>  |
| Peutz-Jeghers-Syndrom                    | STK11/LKB1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamartome</li> <li>• gastrointestinale Polyposis</li> <li>• Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>  |

Mutationen im „aryl hydrocarbon receptor interacting protein“ (AIP)-Gen oder in Familien mit isoliertem Hyperparathyreoidismus eine Mutation im CDC73-Gen (HPT-JT-Syndrom). In zwei Familien fand man eine Mutation im CDNK1B-Gen, ein Gen, welches für den Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitor kodiert. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv, neben einem Hyperparathyreoidismus können sich neuroendokrine Tumoren im Halsbereich sowie Hypophysen-, Nebennieren- und Hodentumoren entwickeln, ein Syndrom welches auch als MEN X oder MEN 4 bezeichnet wird.

Therapeutisch wichtig für das klassische MEN-1-Syndrom mit HPT ist die frühzeitige totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation, ggf. eine 7/8-Resektion um Rezidive zu vermeiden. Ein lange Zeit bestehender Hyperparathyreoidismus führt zu einer Entkalkung des Knochens, die durch frühe Operation vermieden wird. Prognostisch entscheidend bei MEN-1-Patienten ist jedoch der Verlauf der neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren mit malignem Potenzial. Während mit Somatostatin im Wesentlichen nur ein Wachstumsstillstand zu errei-

chen ist, können die Tyrosinkinase-Inhibitoren in 30 % der Fälle zu einer Regression des Tumors führen.

## HPT-JT-Syndrom

Das familiäre Auftreten eines primären Hyperparathyreoidismus ist zwar in erster Linie typisch für das MEN-1-Syndrom, wenn es aber assoziiert ist mit Ober- oder Unterkieferfibromen („jaw-tumor“; JT) oder Epithelkörperchenkarzinomen, sollte an das HPT-JT-Syndrom gedacht werden. Bei Patienten mit dem HPT-JT-Syndrom werden Mutationen im CDC73-Gen (früher HRPT2-Gen), ebenfalls ein Tumorsuppressorgen, gefunden. CDC73 codiert für das Parafibromin, welches in den Nebenschilddrüsenadenomen/-karzinomen vermindert exprimiert wird. Mutationen im CDC73-Gen werden nicht nur in der Keimbahn bei dem familiären HPT-JT-Syndrom gefunden, sondern auch als somatische Mutation bei den seltenen sporadischen Parathyreoidea-Karzinomen (ca. 1 % aller Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus).

Differenzialdiagnostisch muss beim familiären primären Hyperparathyreoidismus auch an inaktivierte Mutationen im Calcium-sensing Rezeptor



Prof. Dr. Friedhelm Raue

gedacht werden, diese führen zu dem Krankheitsbild der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie. Diese Patienten profitieren typischerweise nicht von einer Parathyreoidektomie, können jedoch in seltenen Fällen ein klassisches Nebenschilddrüsenadenom entwickeln, welches dann operiert werden muss.

## MEN-2-Syndrom

Das familiäre Auftreten des Hyperparathyreoidismus im Rahmen der MEN 2 wird dominiert durch das meist früher auftretende medulläre Schilddrüsenkarzinom oder Phäochromozytom. Der Leittumor und prognostisch wichtigste Tumor der MEN 2 ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom, der bei allen drei Subtypen MEN2A, MEN2B oder FMTC vorkommt. Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist das Calcitonin, welches auch zum Screening in den Familien und für das sporadischen MTC verwendet wird. Der früher standardmäßig durchgeführte Pentagastrintest zur Stimulation von Calcitonin ist mangels Verfügbarkeit von Pentagastrin zugunsten des Kalzium-Stimulationstestes verlassen worden. Zwischen dem Phänotyp des medullären Schilddrüsenkarzinoms (den Subtypen, der Aggressivität und dem Manifestationsalter) und dem Genotyp (Mutation im RET-Protoonkogen) findet sich eine gute Korrelation. Das klassische Krankheitsbild der MEN2A mit MTC, Phäochromozytom und primären Hyperparathyreoidismus findet sich typischerweise bei Mutationen im Codon 634 des RET-Gens. Das Krankheitsbild der MEN2B mit marfanoidem Habitus und intestinaler Ganglioneuromatose ist assoziiert mit Codon-918-Mutationen, während das zunehmend häufiger diagnostizierte FMTC Mutationen im Codon 13, 14 und 15 aufweist. Die verschiedenen Mutationen im RET-Gen finden sich auch im sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom und sind von pro-

gnostischer Bedeutung; somatische 918-Mutationen im Tumorgewebe sind assoziiert mit einer schlechteren Prognose. Die spezifische RET-Mutation in der Keimbahn dient zur Diagnosesicherung und Klassifikation in die verschiedenen Subtypen der MEN2A. Entsprechend der Aggressivität des medullären Schilddrüsenkarzinoms im Rahmen der MEN 2 sind die Empfehlungen zum Alter der prophylaktischen Thyreoidektomie Codon-abhängig gestaffelt zwischen dem 1. Lebensjahr bei 918-Mutationen, bis zum 5. Lebensjahr bei 634-Mutationen und nach dem 6. Lebensjahr bei den übrigen meist mit FMTC einhergehenden Mutationen in Abhängigkeit vom Calcitoninspiegel.

Differenzialdiagnostisch sollte bei primär familiär auftretenden Phäochromozytomen an das VHL- und Paragangliom-Syndrom gedacht werden, meist ist jedoch das erhöhte Calcitonin oder das in der Familie bekannte medulläre Schilddrüsenkarzinom richtungsweisend. Patienten mit metastasierendem progredientem medullären Schilddrüsenkarzinom profitieren ebenfalls von den verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren; unter Vandetanib oder Sora-fenib wurden länger anhaltende Remissionen beobachtet.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Friedhelm Raue  
Endokrinologische Praxis  
Molekulargenetisches Labor  
Brückenstraße 21, 69120 Heidelberg  
friedhelm.raue@raue-endokrinologie.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 31. März 2011  
10:30–12:00 Uhr  
Saal 6

## MEN

Vorsitz: C. Scheuba, Wien;  
B. Wiedenmann, Berlin

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 31. März 2011  
12:15–13:15 Uhr  
Saal 6

## „Fast Track“ oder „Slow Motion“? Schilddrüsenkrebstherapie heute

Vorsitz: Priv.-Doz. Dr. Joachim Feldkamp, Bielefeld

**Fast track – das MHH-Modell aus der Sicht des Chirurgen**  
Prof. Dr. Georg Scheumann, Hannover

**Neues zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom**  
Priv.-Doz. Dr. Inga Buchmann, Lübeck

**Was geschieht nach der Schilddrüsen-OP? Suppression oder Substitution?**  
Priv.-Doz. Dr. Joachim Feldkamp, Bielefeld

Mit freundlicher Unterstützung der  
Genzyme Deutschland GmbH

genzyme

# PPARs und Inselfunktion

Sven Schinner, Düsseldorf

**Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind eine Gruppe nukleärer Rezeptoren. Zu dieser Gruppe gehören auch andere in Endokrinologie und Metabolismus wichtige Transkriptionsfaktoren wie der Glukokortikoidrezeptor (GR), der Schilddrüsenhormonrezeptor (TR) oder der Androgenrezeptor (AR). PPARs binden als Heterodimere bestimmte DNA-Sequenzen in Zielgenen. Der typische Dimerisierungspartner ist der Rezeptor für 9-cis-Retinsäure (RXR, Retinoid-X-Rezeptor). Wie auch andere nukleäre Rezeptoren können PPARs zudem über verschiedene subzelluläre Mechanismen auch ohne direkte DNA-Bindung die Expression von Zielgenen und somit zelluläre Funktionen regulieren.**

PPARα spielt eine wichtige Rolle in der Leber, wo es den Fettsäureabbau reguliert. PPARγ wird stark im Fettgewebe exprimiert und ist ein zentraler Regulator der Fettgewebisdifferenzierung. Entsprechend können Mutationen im PPARγ-Gen zu Lipodystrophie führen. Die Rolle von PPARβ/δ im Metabolismus ist bisher weniger gut verstanden, aber es gibt Daten, die zeigen, dass eine Aktivierung dieses Rezeptors das Lipidprofil und die Insulinsensitivität verbessern. Zudem scheinen PPARβ/δ antiinflammatorische Eigenschaften zu haben.

Rosiglitazon und Pioglitazon als pharmakologische Aktivatoren von PPARγ wurden in den vergangenen Jahren als orale Antidiabetika eingesetzt. Dies hat sich 2010 grundlegend geändert. Dennoch stellen PPARs



Priv.-Doz. Dr. Sven Schinner

interessante Ziele der pharmakologischen Intervention metabolischer Erkrankungen dar. Zum einen sind hier die Fibrate als Lipidsenker zu nennen, zum anderen könnten neuartige Aktivatoren von PPARγ, aber auch von PPARβ/δ, zu therapeutischen Optionen werden. Es zeichnen sich auch neue Perspektiven für pankreatische Wirkungen der PPARs ab.

## PPARs in der pankreatischen Insel

Es findet sich eine starke Expression von PPARγ in pankreatischen β-Zellen. Funktionell fand man, dass PPARγ verschiedene Schritte der Insulinsekretion in β-Zellen reguliert. Es gibt in experimentellen Arbeiten außerdem gute Hinweise dafür, dass eine PPARγ-Aktivierung die β-Zellen vor der toxischen Wirkung von hohen Glukosekonzentrationen, Lipiden und Zytokinen schützen kann. Ein weiteres interessantes Zielgen für PPARγ ist das Glukagon in pankreatischen α-Zellen. Glukagon trägt wesentlich zur Hyperglykämie des Diabetikers bei. Eine interessante Verbindung besteht zwischen PPARs und dem Inkretinsystem: PPARγ reguliert die Expression von GIP-Rezeptoren in β-Zellen.

Kürzlich erschienene Daten im Tiermodell zeigen zudem, dass Metformin die Expression von Inkretinrezeptoren in β-Zellen reguliert und

dass dies über PPARα vermittelt wird.

Dies demonstriert, dass Medikamente, deren Wirkort bislang fast ausschließlich extrapancreatisch gesehen wurde (Glitazone am Fettgewebe, Metformin und Fibrate in der Leber) additive Effekte auf die Langerhans'sche Insel haben.

Der Vortrag wird den aktuellen Stand der Rolle von PPARs in der Insel darstellen und einen Ausblick auf potenzielle therapeutische Optionen geben.

## KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr.med. Sven Schinner  
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie  
Universitätsklinik Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
sven.schinner@uni-duesseldorf.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 31. März 2011  
8:30–10:00 Uhr  
Saal 6

## Molekulare Endokrinologie: Kernrezeptoren – von den Grundlagen zur klinischen Anwendung

Vorsitz: G. Schmitz, Regensburg;  
T. Schöneberg, Leipzig

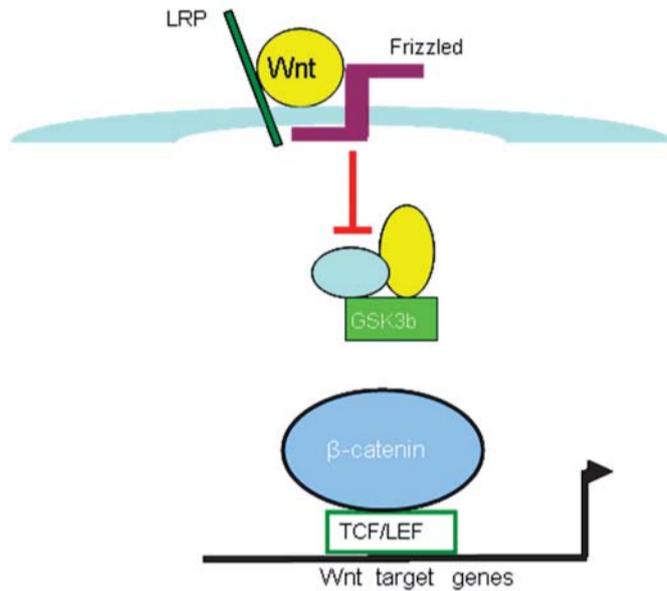


Abb. 1: Schematische Darstellung des kanonischen Wnt-Signalwegs (adaptiert nach Schinner 2009).

## Gestationsdiabetes

# Wichtige Aspekte der neuen S3-Leitlinie

Helmut Kleinwechter, Kiel



Dr. Helmut Kleinwechter

**Gestationsdiabetes (GDM; ICD-10: O24.4G) ist definiert als eine „Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird“.**

Diese Definition entspricht dem im Jahr 2010 geschaffenen Konsens der Internationalen Vereinigung der Forschergruppen zu Diabetes und Schwangerschaft (International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Groups; IADPSG). Die IADPSG hat diesem Konsens die epidemiologischen HAPO-Daten von 25.000 Schwangeren aus 16 Zentren weltweit zugrunde gelegt (Hyperglycemia And Pregnancy Outcomes; HAPO). Zwischen ansteigenden Blutglukosewerten im 75-g oralen Glukosetoleranztest und Schwangerschaftskomplikationen fand sich ein kontinuierlicher Zusammenhang, und zwar unabhängig für den Nüchternwert und die 1- und 2-Stundenwerte nach Glukosetrunk gleichermaßen. Mit der 1,75fachen Odds-Ratio vom Mittelwert dieser Messungen konnte eine an Endpunkten festgemachte, klinisch akzeptierte Definition des GDM geschaffen werden (Tab. 1).

Die gerade fertiggestellte deutsche S3-Leitlinie zum GDM wurde von einer interdisziplinären Experten-

gruppe aus Diabetologen, Gynäkologen und Neonatologen erarbeitet. Publiziert wird die Leitlinie gemeinsam von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Die Fachgesellschaften haben sich dem internationalen Konsens angeschlossen.

Die wichtigsten Aspekte sind:

- Bei Risiko-Schwangeren wird bei Erstvorstellung vor 24 Schwangerschaftswochen (SSW), also in der Frühschwangerschaft, ein Screening auf einen manifesten Diabetes vorgenommen, entweder mit der Bestimmung einer Gelegenheitsglukose oder einer Nüchternglu-

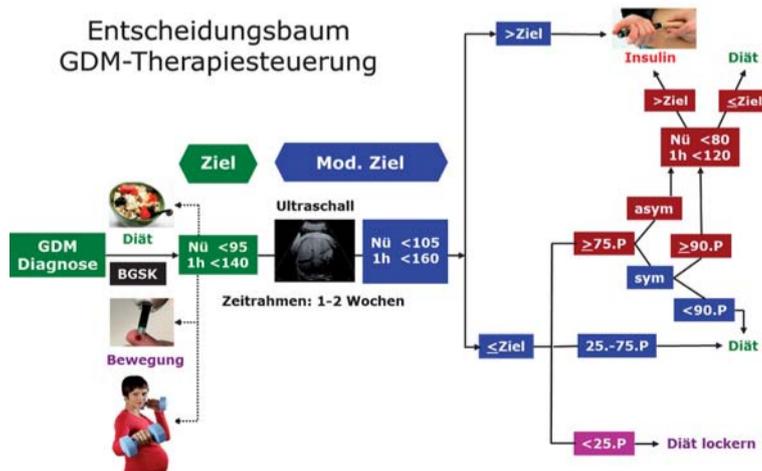


Abb. 1: Entscheidungsbaum GDM-Therapiesteuerung durch Blutglukoseselbststeuerung (BGSK) und Ultraschall des Fetus. Das anfängliche Ziel dient zur Beurteilung des Effektes von Diät und Bewegung, danach wird das Ziel mit Hilfe der Ultraschallvermessung des Fetus modifiziert (P: Perzentile, alle Zahlenangaben in mg/dl).

Tab. 1: Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen nach IADPSG-Konsensus; auf der Grundlage der HAPO-Daten.

| Endpunkt                       | Kein GDM (%) | GDM (≥1 Wert) (%) | p-Wert |
|--------------------------------|--------------|-------------------|--------|
| Geburtsgewicht >90. Perzentile | 8,3          | 16,2              | <0,001 |
| Präeklampsie                   | 4,5          | 9,1               | <0,001 |
| Frühgeburt (<37 SSW)           | 6,4          | 9,4               | <0,001 |
| primäre Sektio                 | 16,8         | 24,4              | <0,001 |
| Schulterdystokie/Geburtstrauma | 1,3          | 1,8               | <0,01  |
| neonatale Hypoglykämie         | 1,9          | 2,7               | <0,01  |
| Hyperbilirubinämie             | 8,0          | 10,0              | <0,001 |
| neonatale Intensivpflege       | 7,8          | 9,1               | <0,01  |

Tab. 2: Diagnostische GDM-Grenzwerte neu im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen.

| Zeitpunkt      | Grenzwerte neu IADPSG venöses Plasma (mg/dl) | (mmol/l) |
|----------------|--|----------|
| 24+0–27+6 SSW  |  |          |
| nüchtern       | 92   | 5,1      |
| nach 1 Stunde  | 180  | 10,0     |
| nach 2 Stunden | 153  | 8,5      |

kose – das Risikoprofil entspricht dem eines bisher unerkannten Typ-2-Diabetes.

- Mit 24–28 SSW wird ein standardisierter 75-g oGTT bei allen Schwangeren durchgeführt, bei denen ein manifeste Diabetes vorher ausgeschlossen wurde, die Blutglukose nüchtern, dann nach 1 und 2 Stunden nach Trinken der Testlösung gemessen.
- Die Blutglukose wird aus venösem Plasma mit Laborstandard entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) gemessen. Eine patientinnenseitige Messung aus venösem Vollblut mit Umrechnung in venöses Plasma ist möglich (Umrechnungsfaktor: 1,11 oder 11 %).

- Handmessgeräte zur diagnostischen Messung, die auch bislang nicht zur primärdiagnostischen Messung geeignet waren, werden ausdrücklich abgelehnt (nach einer repräsentativen Umfrage setzen noch 45 % der niedergelassenen Gynäkologen Handmessgeräte ein).
- Nach den neuen Grenzwerten für die GDM-Diagnostik muss mindestens ein Wert erreicht oder überschritten werden (Tab. 2).
- Für die ersten 1–2 Wochen wird die Therapie nach den Ergebnissen der Blutglukose-Selbstkontrolle der Schwangeren gesteuert.
- Innerhalb dieser Zeit wird eine genaue Ultraschallschallvermes-

# Prolaktinome

## Behandlung mit Dopaminagonisten

Günter K. Stalla und Anastasia P. Athanasoulia, München



Prof. Dr. Günter K. Stalla

**Prolaktinome sind die häufigsten hormonproduzierenden Hypophysenadenome (bis zu 45 % der Hypophysenadenome) mit einer Prävalenz von 60–100 Fällen/Million Einwohner. Man unterscheidet Mikro- und Makroadenome. Die Mikroprolaktinome (Durchmesser <1 cm), die überwiegend bei Frauen auftreten (w/m: 10/1) und die Makroprolaktinome (Durchmesser ≥1 cm), die keine Geschlechtsverteilung zeigen.**

Die Therapieziele bei Makroprolaktinomen umfassen die Tumorverkleinerung, die Beseitigung des Chiasmasyndroms, die Normalisierung der Hypophysenfunktion und des Hypogonadismus. Bei Mikroprolaktinomen sind die primären Ziele die Normalisierung des Menstruationszyklus (Infertilität) und der Galaktorrhö. Bei klinisch asymptomatischen Patienten besteht keine zwingende Behandlungsindikation und können im Verlauf kontrolliert werden.

Aufgrund der hohen Erfolgsrate ist seit 30 Jahren die medikamentöse Therapie die Therapie der ersten

Wahl bei Mikro- und Makroprolaktinomen. Für die medikamentöse Behandlung stehen die Dopaminagonisten der 1. und 2. Generation zur Verfügung (Tab. 1). Ein operativer Eingriff sollte nur bei rascher Zunahme der Tumorgroße, Einblutung oder progredienter Visusverschlechterung, Resistenz oder Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie erfolgen. Bis vor einigen Jahren galt Bromocriptin als Goldstandard unter den Dopaminagonisten. Gemäß der neuesten europäischen und amerikanischen Leitlinien vom Februar 2011, sollte aufgrund der besseren Verträglichkeit und Erfolgs-

rate primär Cabergolin eingesetzt werden. Bei einer Metaanalyse von vier doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 743 Patienten konnte die bessere Effektivität von Cabergolin im Vergleich zu Bromocriptin hinsichtlich der Normalisierung des Prolaktinspiegels (bis zu 95 %) und des Menstruationszyklus nachgewiesen werden.

Bei ca. 5–10 % der Patienten kommt es aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen und fehlender Verträglichkeit zum Therapieabbruch. Im Vordergrund stehen hier bei der Mehrheit der Patienten Übelkeit, Schwindel, Erbrechen und orthostatische Beschwerden (Tab. 2). Zur deren Vermeidung sollte die Therapie immer einschleichend begonnen

werden, d. h. mit niedrigen Dosen und möglichst in den Abendstunden zu den Mahlzeiten. Eine Steigerung der Dosis sollte langsam und je nach Verträglichkeit erfolgen. Bezüglich der Nebenwirkungen (hauptsächlich Übelkeit und Erbrechen) konnte eine Überlegenheit von Cabergolin im Vergleich zu Bromocriptin nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse hat zusätzlich vor kurzem gezeigt, dass Cabergolin verantwortlich für kardi-ale Fibrosen sein kann. Aus diesem Grund wird vor und während der Therapie ein Herzecho als Kontrolle empfohlen. Case-Reports und kleinere Studien weisen außerdem daraufhin, dass einige Patienten unter Cabergolin Gewichtsabnahme, neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Spielsucht, Hypersexualität, übermäßiges Einkaufen, Essanfälle oder depressive Verstimmungen entwickeln.

Bisher ist noch nicht endgültig geklärt, ob die dopaminagonistische Therapie nach einem Zeitraum mit normalisiertem Prolaktinspiegel ohne Gefahr eines erneuten Tumorzustands abgesetzt werden kann. In neueren Studien wurden allerdings nach mindestens 2-jähriger dopaminagonistischer Therapie mit Cabergolin Remissionsraten von 36 % bei Makroprolaktinomen und 31 % bei Mikroprolaktinomen berichtet. Prä-

diktoren für die langfristige Remission nach dem Absetzen der Therapie waren die Dauer der vorherigen medikamentösen Therapie und die Größenkonstanz des Prolaktinoms. Bei Frauen mit Kinderwunsch entsteht häufig die Frage bezüglich der Wirkung der dopaminagonistischen Therapie auf den Fetus. Nach eingetretener Schwangerschaft sollte nach erfolgter Aufklärung der Schwangeren die dopaminagonistische Therapie abgesetzt und engmaschige biochemische Kontrollen durchgeführt werden. Bei mehr als 6000 dokumentierten Schwangerschaften konnte die Sicherheit von Bromocriptin dokumentiert werden. Auch für Cabergolin sind mittlerweile über 600 Schwangerschaftsverläufe ohne Hinweis auf nachteilige teratogene Effekte dokumentiert.

Literatur beim Verfasser

**KORRESPONDENZADRESSE**

Prof. Dr. med. Günter K. Stalla  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Endokrinologie, Innere Medizin und  
Klinische Chemie  
Kraepelinstraße 2–10  
80804 München  
stalla@mpipsykl.mpg.de

Tab. 1: Für die medikamentöse Behandlung stehen die Dopaminagonisten der 1. und 2. Generation zur Verfügung.

| Wirkstoff    | Handelsname (Beispiel) | Entwicklung   | Struktur           | Dosierung                               |
|--------------|------------------------|---------------|--------------------|---|
| Bromocriptin | Pravidel®              | 1. Generation | Ergot-Derivat      | 2–3x tgl. 2,5 mg bis max. 15–30 mg tgl. |
| Lisurid      | Dopergin®              | 1. Generation | Ergot-Derivat      | 2–3x tgl. 0,2 mg bis max. 2 mg tgl.     |
| Cabergolin   | Cabaseril®, Dostinex®  | 2. Generation | Ergot-Derivat      | 2x 0,5 mg/Wo bis 7 mg/Wo                |
| Quinagolid   | Norprolac®             | 2. Generation | kein Ergot-Derivat | 1x 75–150 µg tgl. bis zu 600 µg tgl.    |

Tab. 2: Unerwünschte Nebenwirkungen.

| Häufige Nebenwirkungen  | Seltene Nebenwirkungen  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• orthostatische Hypotension</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• abdominale Beschwerden (Dyspepsie, Obstipation)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression</li> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Vasospasmen</li> <li>• Unruhe – Halluzinationen</li> <li>• Psychose</li> <li>• Spielsucht, Hypersexualität</li> <li>• fibrotische Valvulopathie</li> </ul> |

**PROGRAMMHINWEIS**

Freitag, 1. April 2011  
16:30–18:00 Uhr  
Saal 6

**Hypophyse: Hyperprolaktinämie und Prolaktinome**

Vorsitz: J. Flitsch, Hamburg;  
W. A. Scherbaum, Düsseldorf

FORTSETZUNG VON SEITE 10  
**Gestationsdiabetes – wichtige Aspekte der neuen S3-Leitlinie**

sung des Fetus durchgeführt und insbesondere der fetale Abdominalumfang bestimmt sowie eine Feststellung darüber getroffen, ob der Fetus ein symmetrisches oder ein asymmetrisches (disproportionales) Wachstumsprofil zeigt. Das Ergebnis wird sofort an den Diabetologen per Eintrag in den Mutterpass oder per Fax mitgeteilt.

• Danach wird das Therapieziel modifiziert – und zwar abhängig davon, ob der fetale Abdominalumfang über oder unterhalb der 75. Perzentile nach Gestationsalter liegt: Oberhalb der 75. Perzentile wird das Einstellungsziel niedriger gesetzt und ggf. eine Insulintherapie begonnen, unterhalb der 75. Perzentile das Einstellungsziel gelockert (Abb. 1).

• Alle Schwangeren mit GDM sollen in Kliniken mit der Möglichkeit einer unmittelbaren neonatologischen Versorgung oder in Perinatalzentren entbinden und sich dort rechtzeitig vor der Geburt vorstellen.

• Stillberatung und Stillförderung sind besonders für präkonzeptionell adipöse Mütter wichtig, die langfristigen gesundheitlichen Vorteile für ihre Kinder sind durch Studien belegt.

• Allen Müttern wird nach GDM eine strukturierte Nachsorge angeboten, um rechtzeitig die Manifestation eines Typ-2-Diabetes aufzudecken oder eine Glukosetoleranzstörung festzustellen – in letzterem Fall kommen Diabetes-Präventionsstrategien zum Einsatz, besonders Änderungen des Lebensstils.

Mit dem beschriebenen Vorgehen kann gezielter, d. h. mit mütterlichen Blutglukosemessungen in Kombination mit nichtinvasiver geburtsmedizinischer Diagnostik des Fetus denjenigen Schwangeren eine intensive Therapie zukommen, deren Feten erhöhte Risiken aufweisen. Dieses kombinierte Vorgehen lässt die diabetologische und geburtsmedizinische Betreuung enger zusammenrücken und hilft Über- und Untertherapien zu vermeiden. GDM der Mutter ist nach heutiger Auffassung eine chronische Stoffwechselregulationsstörung, die nur durch ein

Screening während der Schwangerschaft aufgedeckt wird.

**LITERATURHINWEISE**

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676–682.

[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht\\_leitlinien\\_evidenzbasiert.php](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht_leitlinien_evidenzbasiert.php)

**KORRESPONDENZADRESSE**

Dr. med. Helmut Kleinwechter  
Diabetesschwerpunktpraxis und  
Schulungszentrum  
Alter Markt 11, 24103 Kiel  
arzt@diabetologikum-kiel.de

**PROGRAMMHINWEIS**

Donnerstag, 31. März 2011  
8:30–10:00 Uhr  
Saal 4

**Angewandte Endokrinologie: Behandlung in der Schwangerschaft**

Vorsitz: A. Burchard, Hamburg;  
M. Epe, Hamburg

**VERANSTALTUNGSHINWEIS**

Freitag, 1. April 2011  
12:30 – 14:00 Uhr  
Congress Center Hamburg  
Vortragssaal 6

**SYMPOSIUM**

**Hyponatriämie gezielt behandeln**

**Programm**

**Mehr als nur ein Laborwert: Differenzialdiagnose der Hyponatriämie**  
Prof. Dr. med. Bruno Allolio, Würzburg

**Differenzialtherapie der Hyponatriämie**  
Prof. Dr. med. Heiner Mönig, Kiel

**SIADH: klinisch relevant Fallbeispiele aus der Praxis**  
PD Dr. med. Jens Aberle, Hamburg

Mit freundlicher Unterstützung von Otsuka Pharma



# OSTEOLOGIE 2011

## Responder vs. Non-Responder beim Osteosarkom Ist eine Aussage bereits an der Biopsie möglich?

Daniel Baumhoer, Basel

**Osteosarkome sind die häufigsten primären malignen Knochentumoren und befallen bevorzugt die Metaphysen langer Röhrenknochen von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Zum Zeitpunkt der Diagnose erachtet man Osteosarkome bereits als systemische Erkrankung, die sich in der Mehrzahl der Fälle in Form von (Mikro-)Metastasen, vorwiegend in der Lunge, manifestiert hat.**

Die Einführung einer Polychemotherapie vor der radikalen Resektion konnte daher Anfang der 70er Jahre zu einer Verbesserung der Langzeitüberlebensraten auf 60–70 % führen, ein Niveau, auf dem sie seither stagniert. Weiterhin gibt es eine Vielzahl von Patienten, die aufgrund von primärer Resistenz gegen die aktuellen Therapieschemata oder Rezidiven an ihrer Erkrankung versterben. Als wichtigster Prognosefaktor für Osteosarkom-Patienten gilt die histologische Bestimmung des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie (sog. Regressionsgradbestimmung), die am Resektat erfolgen muss und somit erst viele Wochen nach der

Erstdiagnose ermittelt werden kann. Lassen sich histologisch noch mehr als 10 % vitale Tumorzellen nachweisen, gelten die Patienten als *poor responder*, sind hingegen mehr als 90 % der Tumorzellen untergegangen spricht man von *good responders*.

Wir haben in unserer Studie 45 Proben von prätherapeutischen Osteosarkomen mit Hilfe von Einzelnukleotid-Polymorphismus-Arrays (sog. SNP-arrays) untersucht, um genomweit numerische Aberrationen und Heterozyositätsverluste (LOH, loss of heterozygosity) zu identifizieren und diese mit klinisch-pathologischen Parametern zu korrelieren. Am häufigsten fanden sich Amplifikatio-

nen der chromosomalen Regionen 6p21 (15,6 %), 8q24 (15,6 %, beinhaltet MYC) und 12q14 (11,1 %, beinhaltet CDK4) sowie Heterozyositätsverluste von 10q21.1 (44,4 %). Neben der absoluten Anzahl von LOHs im Genom zeigten all diese spezifischen Veränderungen eine statistisch signifikante Assoziation mit einer schlechteren Prognose der Patienten. Wir haben daher konsekutiv ein chromosomales Staging (CAS, chromosomal alteration staging) vorgeschlagen, das dann als positiv gewertet wird, wenn mindestens zwei der vier Aberrationen vorliegen, und unsere Ergebnisse mit dem histologischen Ansprechen auf



Dr. Daniel Baumhoer

Chemotherapie verglichen. Tatsächlich war das CAS-System der Regressionsgradbestimmung hochsignifikant überlegen ( $p < 0,0005$ ) und konnte die Prognose der Patienten verlässlicher vorhersagen. Es ist dabei besonders wichtig zu betonen, dass das CAS-System und somit eine Prognose-Prädiktion bereits an der zur Erstdiagnose führenden Biopsie erfolgen kann und somit nicht wie bislang das Resektat abgewartet werden muss.

Da das vorgeschlagene CAS-System bislang erst an 45 Proben getestet wurde, ist eine prospektive Validierung zur Überprüfung der Verlässlichkeit des chromosomalen Stagings unerlässlich. Dennoch sind unsere Ergebnisse vielversprechend in einer Tumorerkrankung, die sich durch komplexe Karyotypen mit unterschiedlichsten strukturellen und numerischen Aberrationen kennzeichnet und bei der die Identifizierung molekularer Prognoseparameter bislang nicht gelungen ist. Das CAS-Staging könnte in Zukunft eine Prognoseeinschätzung bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und potenziell auch eine therapeutische Stratifizierung von Patienten ermöglichen. So könnten Patienten mit pri-

märer Resistenz gegen die aktuellen Chemotherapie-Protokolle diese belastende und nebenwirkungsreiche Therapie erspart bleiben und möglicherweise alternative Ansätze, z. B. zielgerichtete Therapien gegen die identifizierten Aberrationen, zum Einsatz kommen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Daniel Baumhoer  
Kantonsspital Basel  
Institut für Pathologie  
Schönbeinstraße 40  
CH-4031 Basel  
dbaumhoer@uhbs.ch

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. März 2011  
11:00–12:30 Uhr  
Tagungsraum Rednitz

### S 23 AGKT

**Tumorerkrankungen des Skeletts – Wissenschaftliche Sitzung der AGKT**

Vorsitz: G. Jundt, Basel; M. Werner, Berlin

## Neue Möglichkeiten in der Prävention und Therapie der Osteoporose

### Hormontherapie, SERM oder gar kombiniert?

Volker Ziller, Marburg

**Die Sexualhormone spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung der primären postmenopausalen Osteoporose. Am Knochen führen Estrogene zu einer Hemmung der Osteoklasten. Estrogenmangel führt zu einem gesteigerten Knochenstoffwechsel mit einer gesteigerten Resorptionsrate. Mit der konventionellen Hormontherapie (HT) besteht seit Jahrzehnten eine wirkungsvolle Option in der primären Prävention der Osteoporose. Eine HT führt in der Primärprävention zur signifikanten Reduktion von osteoporoseassoziierten Frakturen innerhalb des Therapiezeitraumes, birgt jedoch auch Risiken.**

Ziel der Entwicklung der selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) war es, über die physiologische Signalkette des Estrogen-Rezeptors gewebsspezifische erwünschte Estrogen-agonistische Wirkungen am Knochenstoffwechsel und am kardiovaskulären System sowie Estrogen-antagonistische Wirkungen am Uterus und an der Brustdrüse zu erzielen. Die ursprüngliche Definition beschrieb einen SERM als Substanz, die mit einer hohen, spezifischen Affinität am Estrogen-Rezeptor bindet aber gewebespezifisch teils agonistische teils antagonistische Wirkungen hervorruft. Nach aktuellen Erkenntnissen zeigt sich allerdings, dass ein reines Agonist/Antagonist-Konzept die klinischen Wirkungen diverser SERM nicht ausreichend widerspiegelt. Es muss heute vielmehr davon ausgegangen werden, dass jedes SERM ein für sich spezifisches Wirkspektrum aufweist.

### Raloxifen

Bei Raloxifen handelt es sich um die erste, seit 1998 für die Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassene Substanz aus der Gruppe der SERM. Am Knochen führt Raloxifen über eine Hemmung der Osteoklasten zu einer Umkehrung des progredienten, postmenopausalen Knochenmassverlustes. Dies zeigt sich in einer Reduktion der Serumspiegel der Resorptionsmarker des Knochenstoffwechsels (CTX und NTX) in den physiologischen, prämenopausalen Bereich. Die Knochenmineraldichte an LWS und Oberschenkelhals nimmt zu und es kommt zu einer signifikanten Senkung des Risikos vertebraler Frakturen. Die partiell östrogenantagonistische Wirkung des Raloxifen am Brustdrüsengewebe zeigt sich in einer signifikanten Senkung des Brustkrebsrisikos bei Osteoporosepatientinnen und bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Die

häufigsten, für die Praxis relevanten Nebenwirkungen sind die leicht erhöhte Rate von Hitzewallungen sowie Thrombosen.

Zusammenfassend zeigt sich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, so dass mit Raloxifen ein effektives Mittel zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zur Verfügung steht.

### SERM der dritten Generation

Weitere SERM der dritten Generation wie Lasofoxifen, Bazedoxifen, Arzoxifen etc. befinden sich derzeit in klinischer Erprobung beziehungsweise dem frühen klinischen Einsatz. Die weitere Entwicklung und Vermarktung von Arzoxifen wurde derzeit eingestellt. Lasofoxifen ist seit Februar 2009 zugelassen, jedoch nicht im Handel.

Bazedoxifen ist seit April 2009 zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen und seit Dezember 2010 im Handel. Unter



Dr. Volker Ziller

Bazedoxifen wird das Endometrium nicht stimuliert sondern sogar antagonisiert, dies eröffnete eine neue Therapiemöglichkeit. Unter Verzicht auf eine gestagene Komponente wurde Bazedoxifen mit konjugiertem Estrogen kombiniert. Die SMART-1-Studie (Selective estrogens, Menopause And Response to Therapy) untersuchte die Effekte von Bazedoxifen (BZA) in Kombination mit konjugiertem Estrogen (CEE) in diversen Dosiskombinationen vs. Raloxifen und vs. Placebo im Rahmen einer Multicenterstudie. BZA/CEE zeigte signifikant höhere Anstiege der Knochendichte an der LWS vs. Placebo und in den meisten Dosierungen vs. Raloxifen. Die Knochenstoffwechselfparameter wurden in allen Dosierungen zu allen Messpunkten signifikant vs. Placebo und in den meisten Dosierungen zu fast allen Zeitpunkten signifikant stärker als unter Raloxifen abgesenkt. Die Kombination BZA/CEE war zusätzlich effektiv in der Therapie von Hitzewallungen, vaginaler Atrophie und Dyspareunie. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebo für thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse sowie für Brustschmerzen. Unter BZA/CEE mit mindestens 20 mg BZA kam es zu keiner signifikanten Stimulation des Endometriums mehr und die Autoren sehen in den 20 mg Kombinationen einen vielversprechenden Ansatz für künftige therapeutische Optionen.

### Fazit

Die bereits heute im klinischen Alltag eingesetzten SERM bieten eine

sehr gut evaluierte, evidenzbasierte Therapieoption für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Das Konzept der selektiven Estrogenrezeptormodulation bietet für die Zukunft aber noch Entwicklungspotenzial. So hat derzeit noch kein SERM alleine einen positiven Effekt auf Hitzewallungen zeigen können und bei allen bislang verfügbaren Substanzen muss ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse beachtet werden. In der klinischen Entwicklung befindliche und zukünftige Substanzen sowie interessante Substanzkombinationen bieten aber große Chancen für zielgerichtete, therapeutische Konzepte bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate oder sogar zusätzlichem Nutzen hinsichtlich diverser Organsysteme.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Volker Ziller  
Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie  
Baldingerstraße  
35034 Marburg  
ziller@med.uni-marburg.de

### PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 26. März 2011  
09:00–10:30 Uhr  
Kleiner Saal

### Östrogene und Knochen:

**Grundlagen und neue Einblicke**  
Vorsitz: P. Hadji, Marburg

# Ergebnisse bundesweiter Studien des Robert Koch-Instituts

## Epidemiologie der Osteoporose in Deutschland

Judith Fuchs und Christa Scheidt-Nave, Berlin



Dr.  
Christa Scheidt-Nave

**Als häufige, altersassoziierte Erkrankung mit hohen Folgekosten zählt die Osteoporose zu den Gesundheitsproblemen, die Gegenstand bundesweiter Studien des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Gesundheit bei Erwachsenen in Deutschland sind. Zielgruppe dieser Erhebungen ist die erwachsene Wohnbevölkerung in Privathaushalten. Ausgeschlossen sind Personen, die permanent oder längerfristig in Institutionen leben (Pflegerinstitutionen, Kliniken, Internate, Gefängnisse etc.), unzureichende deutsche Sprachkenntnisse aufweisen oder nicht einwilligungsfähig sind.**

Bisherige Daten zur Osteoporose stammen aus vereinzelt durchgeführten Querschnittserhebungen (Surveys) und stützen sich auf eine standardisierte Erfassung selbst berichteter ärztlicher Diagnosen. Erfragt wird, ob ein Arzt jemals die Diagnose *Osteoporose* gestellt hat, und ob die Erkrankung auch in den letzten 12 Monaten bestand. Auf der Grundlage bevölkerungsrepräsentativer Stichproben und Survey-spezifischer Gewichtungen der Befragungsergebnisse sind Einschätzungen zur Prävalenz von Erwachsenen in Privathaushalten mit ärztlich diagnostizierter Osteoporose (Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz) möglich. Die gleichzeitige Erhebung zusätzlicher Informationen (z. B. Komorbiditäten, soziodemografische Variablen, gesundheitsbedingte Einschränkungen im Alltag und gesundheitsbezogene Lebens-

qualität, Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems) erlaubt Prävalenzschätzungen nach definierten Untergruppen und Zusammenhangsanalysen.

### Bundes-Gesundheitssurvey 1998

Erste Daten zur Lebenszeit-Prävalenz von Personen mit Osteoporose wurden im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) erhoben, der neben einem computergestützten ärztlichen Interview zu bisherigen Erkrankungen und Risikofaktoren auch standardisierte anthropometrische Messungen und Laboruntersuchungen sowie eine detaillierte Medikamentenanamnese umfasste. Insgesamt gaben 15,2 % der Frauen und 2,1 % der Männer zwischen 50 und 79 Jahren die Lebenszeitdiagnose einer Osteoporose an. Aufgrund der geringen Prävalenz bei Männern

und jüngeren Frauen wurden detailliertere Analysen und eine Folgerhebung (bundesweiter Telefonsurvey 2003, GSTel03) auf die Gruppe der Frauen ab 45 Jahren begrenzt. Trotz unterschiedlicher Erhebungsmodi zeigen sowohl Einschätzungen zur Lebenszeit-Prävalenz als auch die Ergebnisse von Zusammenhangsanalysen in beiden Surveys gute Übereinstimmung. Im GSTel03 betrug die Lebenszeit-Prävalenz bei Frauen ab 45 Jahren insgesamt 14,2 %. Mit zunehmendem Lebensalter stieg die Prävalenz von 3,4 % bei den 45–54-Jährigen auf 23,7 % bei Frauen in der Altersgruppe ab 75 Jahren. Unabhängig vom Lebensalter war die Diagnose einer Osteoporose signifikant häufiger mit folgenden Faktoren assoziiert: Lebenszeitdiagnose einer rheumatoiden Arthritis, Abnahme der Körpergröße um mehr als 5 cm seit dem 25. Lebensjahr, schlechterer subjektiver Gesundheitszustand, Inanspruchnahme von ambulanten und stationären Leistungen des Gesundheitssystems (Scheidt-Nave und Starker 2005).

### Gesundheitsmonitoring am RKI

Mit Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit ist seit 2008 ein kontinuierliches Gesundheitsmonitoring am RKI verankert worden. Bestandteil des Gesundheitsmonitorings bei Erwachsenen sind zum

einen jährliche telefonische Querschnittserhebungen großer repräsentativer Stichproben ( $n > 20.000$ ) von Erwachsenen ab 18 Jahren mit Festnetzanschluss (*Gesundheit in Deutschland Aktuell, GEDA*). Die erste GEDA-Erhebungswelle fand zwischen Juni 2008 und Juni 2009 (GEDA2009) statt (Robert Koch-Institut 2011). Erstmals wurden hier wieder Frauen und Männer ab 50 Jahren zur ärztlichen Diagnose einer Osteoporose (Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz) befragt. Die Lebenszeit-Prävalenz betrug insgesamt 17,2 % bei Frauen und 5,2 % bei Männern. Sie stieg bei Frauen signifikant von 4,5 % bei den 50–54-Jährigen auf 26,7 % in der Altersgruppe ab 75 Jahren. Bei Männern war keine solche Altersabhängigkeit zu beobachten. Bei beiden Geschlechtern bestand eine gute Übereinstimmung zwischen Lebenszeit- und 12-Monatsprävalenz (Fuchs et al. 2009). Statistisch signifikante Zusammenhänge zu ausgewählten Komorbiditäten, subjektiver Gesundheit, Einschränkung im Alltag und Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems unterstützen die Validität der Selbstangaben zur ärztlichen Diagnose einer Osteoporose. Neben GEDA werden im Rahmen des bundesweiten Gesundheitsmonitorings alle sechs Jahre Untersuchungssurveys nach dem Muster des BGS98 durchgeführt (*Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, DEGS*). Die erste, im November 2008 begonnene DEGS-Welle wird Ende 2011 abgeschlossen sein und ca. 7500 Studienteilnehmer im Alter von 18–79 Jahren einschließen (Robert Koch-Institut 2009). Neben Selbstangaben zur ärztlichen Diagnose einer Osteoporose wird im DEGS bei Studienteilnehmern ab 65 Jahren eine umfassende Fraktur- und Sturzanamnese erhoben. Zudem wird eine Reihe von Funktionstests mit Bezug zum Sturz- und Frakturrisiko (z. B. Gehgeschwindigkeit und Balance, visomotorische Koordination) durchgeführt. In Zukunft eröffnet sich die

Möglichkeit, erweiterte Fragestellungen zur Osteoporose in Form eines DEGS-Moduls zu integrieren. Ebenso besteht die Möglichkeit, Forschungsanträge zur Nutzung asservierter und bei  $-80^\circ\text{C}$  bzw.  $-40^\circ\text{C}$  gelagerter Serum-, Urin- und Vollblutproben zu stellen. Von besonderer Attraktivität ist dabei, dass DEGS neben wiederkehrenden Surveys auch eine Längsschnittkomponente umfasst. So wurden Probanden, die am BGS98 teilgenommen und einer erneuten Kontaktaufnahme zugestimmt hatten, auch zu DEGS eingeladen. Die Beteiligung unter rekonkaktierbaren Personen betrifft ca. 60 %; insgesamt wird mit etwa 3500 Personen gerechnet, für die eine Verlaufsuntersuchung realisiert werden kann. Die DEGS-Kohorte wird in zukünftigen DEGS-Wellen weiter aufgestockt werden. Zwischen zwei Untersuchungssurveys ist eine regelmäßige Kontaktaufnahme mit kurzen Verlaufsbefragungen zur Erfassung von inzidenten gesundheitlichen Ereignissen sowie ein Mortalitäts-Follow-up geplant.

Literatur beim Verfasser

### KORRESPONDENZADRESSE

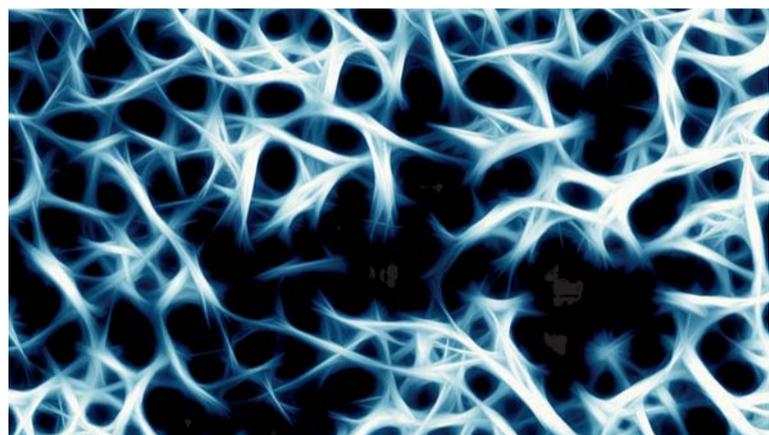
Dr. med. Christa Scheidt-Nave, MPH  
Robert Koch-Institut  
Abt. 2, Epidemiologie und  
Gesundheitsberichterstattung  
Leiterin des Fachbereichs Epidemiologie  
nicht übertragbarer Krankheiten  
General-Pape-Strasse 62-66  
12101 Berlin  
scheidt-nave@rki.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. März 2011  
11:00–12:30 Uhr  
Großer Saal

### S 20 DVO-SESSION

**Epidemiologie**  
Vorsitz: H. Schwarz, Freudenstadt



## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Der Rücken dokumentiert

**Editiert wird mit den Fingern. Ob ergonomisch richtig oder falsch, wird aber unerbittlich von Rücken, Nacken und den Armen „dokumentiert“. Schäden bleiben unvergessen und kumulieren sich bis hin zur Berufsunfähigkeit.**

#### Sitzhaltung verlängert Arbeitsdauer

PC-Arbeit ist in etwa das Gegenteil von Aerobic. Langes Sitzen schwächt unausweichlich die Muskulatur vor allem in Rücken, Rumpf und Bauch. Schwache Muskeln bedeuten schwache Stützung für die Wirbelsäule, Verspannungen und oft genug starke Schmerzen bis zum Nacken.

Sind Arbeitsplatz und Eingabegeräte zudem unergonomisch gestaltet, steigert sich schleichend ein latentes Unwohlsein. Die Konzentration lässt nach, der Arbeitstag zieht sich in die Länge, die Motivation sinkt. Neben den betriebswirtschaftlich messbaren Folgen kumulieren sich die Auswirkungen fehlender Ergonomie bis hin zu klinischen Folgen.

#### Das Keyboard – der Schlüssel

Eine der häufigsten Diagnosen lautet Sehnscheiden-Entzündung, verursacht durch unergonomische Tastaturen. Dabei sind die Anforderungen an ergonomische Keyboards bekannt, die Preise im Hinblick auf

Produktivität, Motivation und Vermeidung von krankheitsbedingten Ausfallzeiten vernachlässigbare. Die geringste Belastung misst man bei Tastaturen, die eine natürliche Haltung von Armen und Händen erlauben. Bedeutet für die Arme



einen  $12^\circ$ -Winkel und die Hände ein möglichst gerades Handgelenk, also nicht wie oft seitlich abgeknickt. Der Schlüssel für produktives Arbeiten liegt tatsächlich im Keyboard-Design.

#### 0,14 Sekunden zum Know How

Die Masse der heute verwendeten Keyboards wurde beim PC-Kauf mitgeliefert – in aller Regel im schlichten, sprich unergonomischen weil gerades Design. Das vorhandene Know How ist parallel zu ergonomischen Tastaturen bei weitem nicht ausreichend verbreitet. Diese Parallele gilt auch umgekehrt. Dabei ist die Information nur einen Klick und 0,14 Sekunden entfernt. So lange dauert es, bis Google über 3,5 Millionen Einträge zur Ergonomie anzeigt, darunter über 27.000 zu Ergonomie am PC-Arbeitsplatz.

Es geht also um die Umsetzung. Die ist Microsoft mit dem WCD 5000 gelungen. Die angewinkelte Tastatur lässt die Handgelenke gerade, Hand-

ballenaufgaben verhindern eine unnötige Ermüdung und formschönes Design gibt einen zusätzlichen Motivationsschub. WCD steht für Wireless Comfort Desktop und Komfort wird reichlich geboten: mit Hotkeys für die Windows-7-Tastleiste, einfach einstellbaren „Favoriten“-Tasten und einem Funktionsradius von 10 m.

Das und wie Microsoft den ergonomischen Aspekt ernst nimmt, zeigt ein umfangreicher und sorgfältig aufgebauter online Ratgeber unter: [www.microsoft.com/germany/hardware/hcg\\_view.msp](http://www.microsoft.com/germany/hardware/hcg_view.msp)

Weitere Informationen:  
ADAM: Health Public Relations  
Postfach 710160  
81451 München  
Tel.: 089-89081-506  
Fax: 089-89081-507  
ca@adamhealth.de  
[www.adamhealth.de](http://www.adamhealth.de)

# Aktuelle Forschungsergebnisse

## Bisphosphonate in der Onkologie – besteht ein zusätzlicher Antitumoreffekt?



Prof. Dr. Peyman Hadji

Peyman Hadji, Marburg

Neben ihrer antiresorptiven Wirkung in der Therapie der Osteoporose sowie von Knochenmetastasen besitzen Bisphosphonate, die zusätzlich zur endokrinen Brustkrebstherapie eingesetzt werden, auch eine Antitumorwirkung. Dieses legen Daten der klinischen Studien ABCSG-12, ZO-FAST und Neo-AZURE nahe. Insbesondere scheinen Frauen mit einem Östrogenmangelmilieu zu profitieren, wie aktuelle Daten der ZO-FAST-Studie und AZURE-Studie zeigen, die Ende 2010 auf dem San Antonio Brustkrebskongress vorgestellt wurden.

Zur Erinnerung: Für Aufsehen sorgten auf dem amerikanischen Krebskongress (ASCO) 2008 die Daten der österreichischen ABCSG-12-Studie. Die 1803 prämenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom im Stadium I/II erhielten alle eine endokrine Behandlung mit Goserelin plus Anastrozol oder Tamoxifen. Die Hälfte der Frauen erhielt zudem eine dreijährige Bisphosphonattherapie (4 mg Zoledronat i.v. alle 6 Monate). Nach 48 Monaten Beobachtungszeit wiesen die Patientinnen im Zoledronat-Arm ein um 36 % reduziertes Rezidivrisiko auf (p=0,01).

### Aktuell: 60 Monatsdaten der ZO-FAST-Studie

Auch in der ZO-FAST-Studie bewies Zoledronat einen Antitumoreffekt. Primär wurde in dieser Studie der Knochenschutz bei 1065 postmenopausalen Frauen mit einem hormonsensiblen Mammakarzinom im Stadium I-IIIa untersucht. Dazu erhielten die Teilnehmerinnen zusätzlich zu Letrozol entweder von Anfang an Zoledronat (Upfront-Gruppe) oder erst bei einer zu geringen Knochendichte oder nach einer Fraktur (Delayed-Gruppe). In San Antonio wurde nun die Endauswertung nach median 60 Monaten präsentiert. Sie zeigt wie bereits die Daten nach 36 und 48 Monaten eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens

(DFS) durch den frühzeitigen Einsatz des Zoledronats um 34 % (p=0,0375) (Abb. 1).

### Aktuell: 2. Interimsanalyse der AZURE-Studie

Auch die erste Interimsanalyse der AZURE-Studie (Neo-AZURE), die 2008 in San Antonio vorgestellt wurde, spricht für einen Antitumoreffekt. Retrospektiv wurden Daten von 205 prä- und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen ausgewertet, die präoperativ Zoledronat kombiniert mit einer Chemotherapie erhalten hatten. Durch die zusätzliche Bisphosphonat-Gabe konnte die Größe des Primärtumors signifikant um

11,9 mm (43 %; p=0,006) verringert werden. Fast doppelt so viele Frauen wiesen eine Komplettremission auf: In der alleinigen Chemotherapie-Gruppe betrug die gesamte pathologische Ansprechrage 6,9 %, während sie in der Kombinationsgruppe mit Zoledronat 11,7 % betrug. Dies hatte zur Folge, dass in der Zoledronat-Gruppe häufiger brusterhaltend operiert werden konnte.

In diesem Jahr wurden in Texas die Ergebnisse der zweiten ebenfalls geplanten Interimsanalyse vorgestellt. Hinsichtlich des primären Endpunkts war in der gesamten Studienpopulation (n=3360) kein Unterschied bezüglich des DFS zwischen

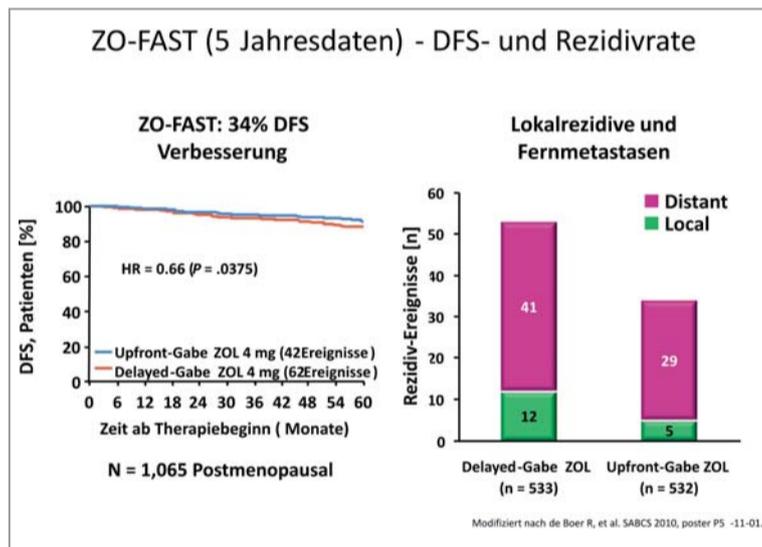


Abb. 1: Einfluss einer zusätzlichen Upfront-Zoledronat-Gabe auf das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur Delayed-Gabe.

Tab. 1: Vergleich der Studiencharakteristika der ABCSG-12-, ZO-FAST- und AZURE-Studie.

|                                  | ABCSG-12  | AZURE  | ZO-FAST                                    | AZURE-Subgruppe (Pat. > 5 J. nach Menopause oder Alter >60 J.) |
|----------------------------------|---|--|--|--|
| Teilnehmeranzahl                 | 1803  | 3360   | 1065                                       | 1101   |
| Menopausenstatus                 | 100 % prämenopausal   | 44,8 % prämenopausal, 45,6 % postmenopausal, 9,6 % unbekannt         | 100 % postmenopausal                       | 100 % postmenopausal   |
| Östrogenmilieu                   | Östrogenmangel  | gemischt   | Östrogenmangel                             | Östrogenmangel   |
| Tumorstadium bei Einschluss      | I-II  | II-III   | I-IIIa                                     | II-III   |
| Lymphknotenbefall bei Einschluss | ca. 30 % nodalpositiv, ca. 66 % nodalnegativ, ca. 4 % unbekannt | 97,8 % nodalpositiv, 1,8 % nodalnegativ, 0,4 % unbekannt             | n.a.                                       | n.a.   |
| Rezidivrisiko                    | niedrig   | hoch   | mittel                                     | hoch   |
| Primärtherapie                   | postoperativ GnRH + ET (Tam oder AI) ± Zol                      | Standardtherapie (21,5 % nur CHT, 74 % CHT + ET, 4,5 % nur ET) ± Zol | postoperativ 53 % CHT, AI (Letrozol) ± Zol | n.a.   |
| Therapiedauer                    | endokrin 3 J. ± Zol 3 J.  | abhängig von Standardtherapie ± Zol 5 J.                             | endokrin 5 J. ± Zol 5 J.                   | abhängig von Standardtherapie ± Zol 5 J.                       |
| Beobachtungszeitraum             | 48 Monate   | 59 Monate  | 60 Monate                                  | 59 Monate  |

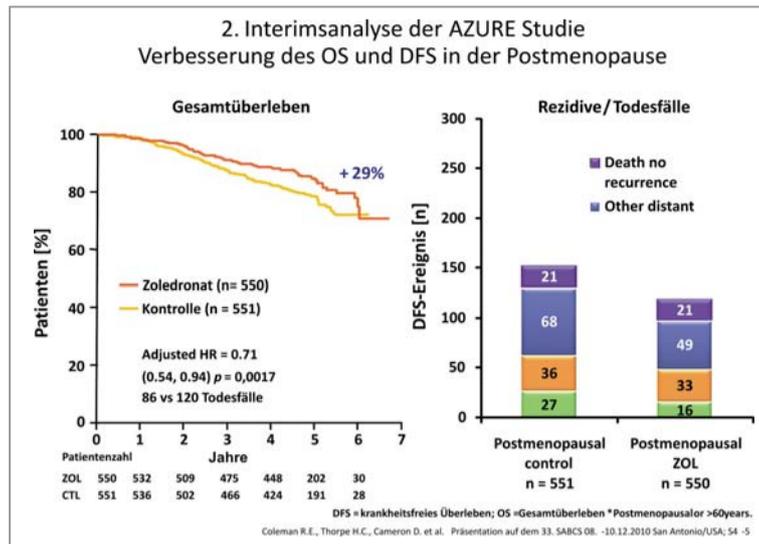


Abb. 2: Überlebensvorteil und Rezidivprophylaxe bei Brustkrebspatientinnen mit niedrigen Östrogen-Spiegeln durch die adjuvante Therapie mit Zoledronsäure (AZURE-Studie).

den Behandlungsgruppen feststellbar. Allerdings ergaben die Ergebnisse einer weiteren geplanten Subgruppenanalyse ein anderes Bild: In der Gruppe der 1101 postmenopausalen Patientinnen mit einer mindestens 5-jährigen Menopause oder einem Alter über 60 zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 29 % (p=0,017) und der Rezidivprophylaxe (152 Ereignisse in der Kontrollgruppe vs. 119 Ereignisse in der Zoledronat-Gruppe) (Abb. 2).

### Antitumoreffekt nur bei Frauen mit Östrogenmangel

Ein Vergleich der verschiedenen Studienpopulationen (ABCSG-12, ZO-FAST, AZURE, Subgruppenanalyse AZURE) zeigt, dass hinsichtlich Östrogenmilieu, Rezidivrisiko und Primärtherapie bedeutende Unterschiede bestehen (Tab. 1). Die entscheidende Rolle hinsichtlich der Antitumorwirkung von Bisphosphonaten scheint die Östrogensituation zu sein. Der Vergleich lässt den Schluss zu, dass bei einer adjuvanten Bisphosphonattherapie bei Frauen mit absolutem Östrogenmangel (wie in ABCSG-12) bzw. in einem Östrogenmangelmilieu (wie in ZO-FAST und AZURE) eine Antitumorwirkung besteht.

Erklären lässt sich die gute Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Frauen mit niedrigem Östrogenspiegel durch die Tatsache, dass es durch den Hormonmangel zu einem deutlich

gesteigerten Knochenstoffwechsel kommt mit einem massiven Anstieg der Osteoklastenzahl, -funktion und -aktivität und infolgedessen u.a. zu einer erhöhten Freisetzung von Zytokinen wie z. B. IL 1, IL 6, TGF-β, PTHrP, RANKL etc., die wiederum „schlafende“ Tumorzellen stimulieren bzw. aktivieren können. In dieser Situation supprimiert die zeitgleich durchgeführte Bisphosphonattherapie die Osteoklastenfunktion und damit deren potenzielle negative Auswirkungen auf bestehende Tumorzellen.

### Fazit für die Praxis

Zu erwarten ist sicherlich, dass in der Mammakarzinomtherapie die adjuvante Bisphosphonattherapie bei Frauen mit einem erniedrigten Östrogenspiegel bzw. einem Östrogenmangelmilieu zukünftig weiterhin eine berechnete Rolle spielen wird. Allerdings muss nach wie vor an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass für Bisphosphonate in dieser Indikation keine Zulassung vorliegt.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Peyman Hadji  
Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie  
Baldingerstraße  
35033 Marburg  
hadji@med.uni-marburg.de

### ALLGEMEINE HINWEISE

24. bis 26. März 2011 in Fürth  
**Osteologie 2011**

**TAGUNGSPRÄSIDENT**  
Prof. Dr. med. Georg Schett  
Direktor der Medizinischen Klinik 3  
Immunologie und Rheumatologie  
Universität Erlangen-Nürnberg

**CO-TAGUNGSPRÄSIDENT**  
Prof. Dr. Klaus Engelke  
Medizinische Physik  
Universität Erlangen-Nürnberg

**KONGRESSORGANISATION**  
Kongress- und Messebüro  
Lentzsch GmbH  
Seifgrundstraße 2, 61348 Bad Homburg  
www.kmb-lentzsch.de

**VERANSTALTER**  
DVO Dachverband Osteologie e. V.

**AUSRICHTENDE GESELLSCHAFTEN**  
DGRh · Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.  
DAdorW · Deutsche Akademie der osteologischen und rheumatologischen Wissenschaften

**KONGRESSEKRETIARIAT**  
Medizinische Klinik 3  
Immunologie und Rheumatologie  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen  
kongresse-med3@uk-erlangen.de

www.kmb-lentzsch.de/osteo2011

## Pathogenese, Klinik und Prävention

# Extraossäre Weichteilverkalkungen bei Dialysepatienten

Anton Hümpfner, Saarbrücken

**Die renale Osteopathie ist nicht nur – in knochenzentrischer Sicht – eine auf den Knochen beschränkte endokrine Knochenstoffwechselstörung, sondern integrativer Bestandteil eines komplexen Stoffwechselsyndroms bei fortschreitender chronischer Niereninsuffizienz (i. d. R. beginnend ab CKD-Stadium 3: GFR 30–60/ml) bis 5 (Terminalstadium ab GFR <15 ml/min, Dialysepflicht). Neben dem Mineral- und Knochenstoffwechsel ist dabei auch das extraossäre Gewebekompartiment (Weichteilgewebe, Gefäße und Organe) einbezogen.**

Extraossäre Kalzifikationen des Weichteilgewebes und der Gefäße gehören genauso zum Komplikationsmuster des renalen Osteopathiesyndroms wie Knöchenschmerzen, proximale Myopathie, Pseudogicht (Kalzium- & Phosphatgicht) und pathologische Frakturen des peripheren und axialen Skeletts.

### Pathogenese der extraossären Verkalkungen

Im Rahmen des Anstiegs des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei fortschreitendem Verlust an Nierenfunktion (GFR-Abfall) kommt es zur Entgleisung des Mineralstoffwechsels mit Anstieg des Serum-Phosphats ( $P_i$ ) und Abfall des Serum-Kalzium (Ca) sowie des  $CaxP_i$ -Produkts. Aufgrund des Ausfalls der Eliminationsfunktion der Niere für Ca und  $P_i$  bei gleichzeitiger Einschränkung der Aufnahmefähigkeit (Pufferfunktion) des Knochens für den Überschuss an gelöstem Ca und  $P_i$  im Extrazellulärraum setzt nach Überschreitung des Löslichkeitsprodukts für Ca und  $P_i$  eine kon-

tinuierlich bis schubweise verlaufende Ablagerung (Ausfällung) von  $Ca-P_i$ -Kristallen im extraossären Weichteilgewebe ein: z. B. Gelenke, Gefäße, Herzklappen, Organe. Die Pufferfunktion des Knochens für Ca und  $P_i$  zeigt dabei eine Abhängigkeit von der Knochenumbauaktivität (Turnover) und der PTH-Aktivität: Bei supprimiertem Knochenumbau mit erniedrigtem PTH (adynamie Osteopathie) staut sich der extrazelluläre Überschuss an Ca und  $P_i$  aufgrund der blockierten Aufnahme in den Knochen, so dass es zwangsläufig zur Ablagerung von Ca und  $P_i$  im Weichteilgewebe kommen muss. Auch bei High-Turnover-Osteopathie-Formen wie Ostitis fibrosa mit ausgeprägtem sHPT und deutlich erhöhter Turnover-Rate ist die Aufnahmefähigkeit des Knochens für Ca und  $P_i$  stark eingeschränkt, weil hier der Mineralstrom aus den Knochen heraus (durch die verstärkte PTH-vermittelte Freisetzung von Ca und  $P_i$ ) bei weitem größer als der Einstrom in den Knochen ist: der Überschuss an Ca und  $P_i$  muss daher extra-

ossär deponiert werden. Der Präzipitationsvorgang der  $Ca-P_i$ -Kristalle und der Kalzifikationsprozess selbst im Gewebe werden zusätzlich durch eine Reihe von Promotoren und Inhibitoren der Kalzifikation moduliert, wobei das Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren durch weitere äußere Einflussfaktoren bestimmt werden kann.

### Klinik der extraossären Verkalkungen (Manifestationsformen)

Selten: Pseudotumoröse Kalzinose und Myositis ossificans  
Bei 0,2–1,2 % der Dialysepatienten. Bevorzugt periartikulär auftretend an Hüfte, Schulter, Ellenbogen und Fußgelenken: zystische oder solide Tumorbildung aus  $Ca/P_i$ -Kristallen oder Kalkmilch.

Selten: Kalziphylaxie  
Gefürchtete seltene (4 %) und lebensbedrohliche Komplikation durch eine „kalifizierende urämische Arteriolopathie“ in Subkutis und Haut: „landkartenartige“ ischämische



Dr. Anton Hümpfner

Hautnekrosen an Beinen und Bauchhaut mit der Gefahr der Superinfektion und Sepsis: Letalität bis zu 87 %.

### Häufig: akzelerierte und aggravierte Verkalkungen

Verkalkungen von Gelenkkapsel, Sehnenansätzen, verschiedenen Organen (Myokard, Herzklappen, Lunge, Pleura, Nieren) sowie zentralen und peripheren Arterien (Koronarien, Aorta, Becken- und Beinarterien). Folgen: u. a. Periarthritis calcarea, Aorten- und Mitralklappen-Verkalkungen mit Stenose- und Insuffizienz-Vitien, Media-Kalzinose der Aorta („Kalkröhren“), stenosierende Atherosklerose (Intima-Verkalkung) der Koronarien und Beinarterien („verkalkte knochenharte Intimaplaques“).

Daraus resultiert ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (CV-Risiko), wobei eindeutig eine Korrelation zwischen dem Grad der Gefäßverkalkung und der CV-Mortalität besteht. Typische Todesursachen sind KHK mit Sekundenherztod, akuter Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie, maligne Arrhythmien, dekompensierte Klappenvitien, Schlaganfälle, pAVK mit Komplikationen.

### Prävention der extraossären Verkalkungen

Die Leitlinien der Fachgesellschaften (K/DOQI, 2003, KDIGO, 2009) empfehlen die frühzeitige (bereits ab CKD-Stadium 3) und konsequente Einstellung der Parameter des sHPT und der Umbau-Aktivität der renalen Osteopathie in den vorgegebenen Zielbereich: Serum-Ca,  $P_i$ ,  $CaxP_i$ -Produkt, AP (AKP), PTH,  $25(OH)D_3$ , Aluminium, Bikarbonat.

Über die Einstellung der PTH- und der Knochenumbau-Aktivität – via eines mehrstufigen Phosphat- und sHPT-Managements – in den individuellen optimalen Bereich (Zielbereich von PTH nach K/DOQI: 150–300 pg/ml, nach KDIGO: 100–500 pg/ml) wird die Aufnahmekapazität des Knochens für Ca und  $P_i$  erhalten, dadurch wird das gesteigerte Risiko der Ablagerung von  $Ca/P_i$ -Kristallen im Weichteilgewebe und Gefäßen und das damit verbundene Risiko der CV-Morbidität und -Mortalität reduziert. Diese komplexen Maßnahmen müssen zusätzlich durch die Schaffung einer ausgeglichenen bzw. nicht übermäßig positiven Ca-Bilanz (richtige Auswahl und Dosierung von Ca-haltigen und/oder Ca-freien Phosphatbindern) sowie durch den konsequenten Ausgleich der metabolischen Azidose unterstützt werden (Erhalt der Bikarbonat-Pufferfunktion im Knochen mit besserem Ansprechen auf anabole Wachstumsfaktoren).

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Anton Hümpfner  
Nieren- und Diabeteszentrum Saarbrücken  
Triererstraße 40  
66111 Saarbrücken  
a.huempfner.sb@freenet.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. März 2011  
13.30–14.15 Uhr  
Foyer

### POSTERPRÄSENTATIONEN Sonstige Themen

# Schmerztherapie der osteoporotischen Wirbelkörperfraktur

Dieter Schöffel, Mannheim

**Bei der Behandlung der Osteoporose gibt es zwei Therapieziele: zum einen die Verbesserung der Knochenfestigkeit, zum anderen die Beherrschung der osteoporotisch bedingten Schmerzen. Die Schmerzen bei Osteoporose sind am häufigsten durch osteoporotische Wirbelkörperfrakturen bedingt.**

Zur Behandlung der Stoffwechselerkrankung Osteoporose gibt es umfangreiche Literatur. Die Datenlage zur Schmerztherapie der Osteoporose ist hingegen äußerst dünn. Dabei sind es doch gerade die Schmerzen, die für den Patienten belastend sind und die – infolge der schmerzbedingten Einschränkung der Mobilität – zu einer weiteren Verschlechterung der Osteoporose beitragen können. In der Bone-Eva-Studie wurde 2006 dokumentiert, dass 63 % der Ausgaben für Medikamente im Rahmen der Osteoporose für Schmerzmittel verwandt werden. Trotzdem scheinen erhebliche Defizite bei der Schmerztherapie von osteoporotischen Frakturen zu bestehen.

Das ist nicht verwunderlich: Es handelt sich meist um die Anwendung von Schmerzmitteln bei einem hochbetagten Patientenkollektiv. Zu

beachten ist hier eine geänderte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, Interaktionen mit anderen Pharmaka der häufig multimorbiden Patienten und in vielen Fällen eine Niereninsuffizienz.

Bei Einsatz von Schmerzmitteln der



Abb. 1: Frische Fraktur des LWK 3 bei einer 79-jährigen Patientin.

WHO-Stufe 1 ist insbesondere die toxische Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) auf den oberen Gastrointestinaltrakt zu bedenken. Die ARAMIS-Studie (Singh 1998) und eine entsprechende europäische Studie von Tramer (2000) haben gezeigt, dass bei einer Langzeitanwendung von NSAR jeder 1000. Patient durch diese Therapie sterben wird. Eine der Hauptrisikofaktoren eines letalen Ausgangs der NSAR-Therapie ist ein Lebensalter über 65 Jahre; dieser Risikofaktor liegt bei der überwiegenden Zahl der Osteoporosepatienten vor. Weiterhin sind die kardiovaskulären Risiken und die nierenschädigende Wirkung der NSAR zu bedenken. Bei einer osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfraktur wird der behandelnde Arzt trotzdem meist nicht ohne den Einsatz von NSAR aus-



Dr. Dieter Schöffel

kommen können. Er sollte sich aber der Risiken einer solchen Therapie bewusst sein und diese Therapie engmaschig überwachen.

Die Schmerzmittel der WHO-Stufe 2 haben zwar eine geringere Organtoxizität, da sie bei einem erheblichen Teil der Patienten aber vor allem in der Einstellungsphase zu Schwindel und Übelkeit führen können, vergrößern sie die Sturzneigung. Unter einer Therapie mit Opioiden ist ein deutlich erhöhtes Risiko dokumentiert, neue sturzbedingte Frakturen zu erleiden. Zudem scheinen Opioiden den Knochenstoffwechsel ungünstig zu beeinflussen. Auch diese Substanzen sollten deshalb zurückhaltend eingesetzt werden.

Seit einigen Jahren gibt es mit der Ballonkyphoplastie und der Vertebroplastie minimal invasive Verfahren, die eine nahezu sofortige Beschwerdefreiheit erreichen können. Die Risiken eines solchen operativen Eingriffes – zusammen mit den Risiken der damit verbundenen Narkose – müssen gegen die Gefahren einer längerfristigen Therapie mit Schmerzmitteln aufgewogen werden.

Die Schmerztherapie der osteoporotischen Wirbelkörperfraktur sollte aber nicht nur Medikamente beinhalten. Durch Maßnahmen der physikalischen Therapie und Krankengymnastik, durch eine geeignete Orthesenversorgung und durch

rehabilitative Maßnahmen kann das Therapieziel verbessert werden. Dieses besteht nicht nur in der Schmerzlinderung nach Frakturen, sondern vor allem in der Erhaltung der Mobilität und der Verhinderung von Pflegebedürftigkeit.

Trotz Einsatzes erheblicher Ressourcen für die Schmerzbehandlung osteoporotischer Frakturen zeigt der Alltag, dass immer noch viele Osteoporose-Patienten unnötige Schmerzen erleiden müssen. Es besteht hier ein erheblicher Forschungs- und Aufklärungsbedarf, um die Situation der betroffenen Patienten verbessern zu können.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Dieter Schöffel  
Praxis für Rheumatologie und Schmerztherapie  
Osteologisches Zentrum (DVO)  
Kaiserring 36, 68161 Mannheim  
schoeffel@rheuma-mannheim.de

### PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 26. März 2011  
09:00–10:30 Uhr  
Wintergarten

### Schmerz bei der Osteoporose: Klinik und Behandlung

Vorsitz: C. Drebenstedt, Nürnberg;  
S. Middeldorf, Bad Staffelstein

## Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie

# Der plantare Fersenschmerz

Markus Walther, München

**Der plantare Fersenschmerz kann sehr verschiedene Ursachen haben. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen betreffen die Weichteile, Nerven, das Gefäßsystem und Erkrankungen des Knochens.**

Die häufigste Erkrankung im Bereich der Ferse ist die Atrophie des plantaren Fettpolsters. Das plantare Fettpolster wird im Laufe des Lebens dünner. Von dieser Erkrankung sind vermehrt schlanke Menschen betroffen. Durch den Volumenverlust kommt es zu einer Einschränkung der stoßdämpfenden Funktion des Fettpolsters. Es können sich Bursen ausbilden. Die plantare Druckverteilung zeigt Druckspitzen unter den Metatarsaleköpfechen, teils auch unter dem Fersenbein. Die Behandlung besteht aus weichbettenden Einlagen mit adäquater Rückfußabpolsterung. Weiterhin ist auf eine gute Passform des Schuhs im Fersenbereich zu achten. In diesem Zusammenhang kommt dem gut abgepolsterten Übergang zwischen Sohle und Obermaterial eine besondere Bedeutung zu. Operative Therapieverfahren spielen bei diesem Krankheitsbild nur eine untergeordnete Rolle.

Eine ebenfalls häufige und sehr einschränkende Erkrankung ist die Plantarfasziitis. Das Grundproblem ist, dass die plantare Faszie im Laufe des Lebens an Elastizität verliert. Hierdurch entstehen Belastungsspitzen am Übergang der Faszie in den Fersenknochen. Es kann zur einer akuten Entzündung der Insertion der Plantarfaszie kommen. Bei längerem Verlauf werden chronische Verdickungen der Plantarfaszie beobachtet (Abb. 1). Am häufigsten ist der Übergang der Faszie in den Knochen betroffen, prinzipiell ist eine Faszii-

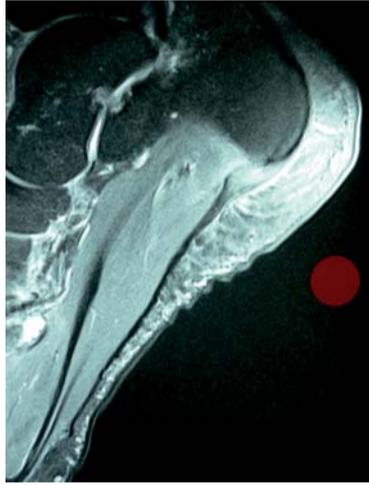


Abb. 1: Im MR verdickter Ansatz der Plantarfaszie, das typische Erscheinungsbild bei chronischer Plantarfasziitis.

aber im gesamten Verlauf auf der Plantarfaszie möglich. In seltenen Fällen kommt es zur Ruptur der Faszie. Besonderes Risiko für die Entwicklung dieses Krankheitsbildes haben Menschen mit einem Hohlfuß oder einem Pes planus. Die Diagnostik besteht in einer subtilen klinischen Untersuchung. Typisch ist der Druckschmerz plantar medial im Ansatzbereich des medialen Fasziendbündels. Vom Patienten werden meist Morgenschmerzen geschildert sowie Schmerzen bei den ersten Schritten nach längerem Sitzen. Der im Röntgen immer wieder beschriebene knöcherne Fersensporn stellt nur eine sekundäre Veränderung durch den chronischen Entzündungsprozess dar und ist ursächlich nicht für die Beschwerden verantwortlich. Sonographisch lassen sich

sowohl eine Verdickung der Plantarfaszie als auch in der Powerdoppler-Sonographie eine erhöhte Vaskularisierung nachweisen (Abb. 2). Verdickung und entzündliche Veränderungen kommen in der Kernspintomographie ebenfalls sehr exakt zur Darstellung (Abb. 1). Therapieziele bei der plantaren Fasziiitis sind die mechanische Entlastung des Fasziendbündels, die Reduktion der Entzündung und eine Verbesserung der Elastizität der Faszie. Werden Einlagen rezeptiert, sollte auf eine komplette Hohllagerung des medialen Fasziendbündels geachtet werden. Eine alleinige Weichpolsterung der Ferse kann zu einer erhöhten Spannung der Faszie im Randbereich der Weichpolsterung führen, was ursächlich für anhaltende Beschwerden sein kann. Gerade bei morgendlichen Be-

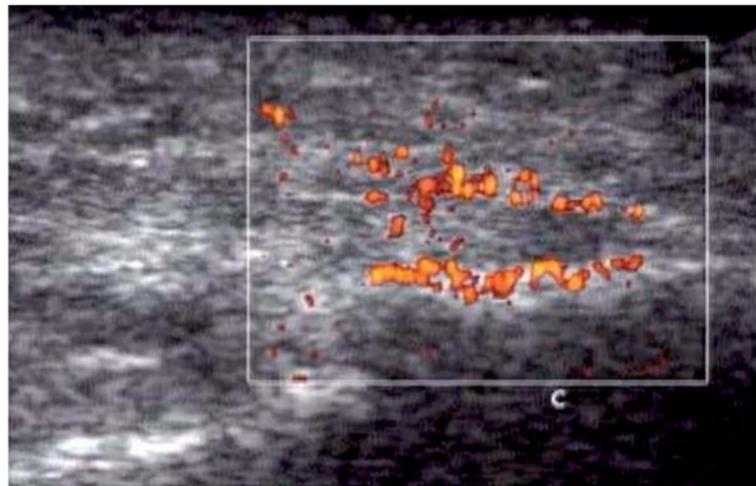


Abb. 2: Im Ultraschall verdickte Plantarfaszie mit Signalgebung im Powerdoppler – ein Hinweis auf die erhöhte Durchblutung des chronisch entzündeten Gewebes.

## Die Bedeutung des Diabetes mellitus für den Knochenstoffwechsel

Thomas Neumann, Jena

**Der Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, die weit mehr als ein hyperglykämisches Syndrom darstellt. Veränderungen im Lipid- und Proteinstoffwechsel können zu strukturellen und funktionellen Schäden in nahezu allen Geweben führen.**

Betrachtet man das hormonelle Profil, so unterscheidet sich der Typ-1-Diabetes (T1DM) deutlich vom Typ-2-Diabetes (T2DM). Während es beim T1DM zu einer absoluten Insulindefizienz, einem Mangel an Wachstums- und Steroidhormonen kommt, liegen beim T2DM eine Hyperinsulinämie sowie ein Östrogen- und Androgenüberschuss vor. Sowohl Patienten mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes haben ein erhöhtes Frakturrisiko.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse unter Einbeziehung aller Studien zeigte ein relatives Risiko für alle

Frakturarten von 6,3 bei Patienten mit T1DM und von 1,7 bei Patienten mit T2DM im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes. Die ursächlichen Mechanismen sind bei den beiden Erkrankungstypen nur zum Teil identisch. Der absolute Insulinmangel beim T1DM führt insbesondere dann, wenn er im Wachstumsalter auftritt, zu einer raschen Verminderung der Knochenformation, die jedoch durch die Insulintherapie ausgeglichen werden kann. Die Resorption ist dagegen nur gering beeinflusst. Die meisten Studien zeigen eine verminderte Knochendichte bei

Patienten mit T1DM. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem T2DM meist eine normale bis sogar erhöhte Knochendichte. Dem positiven Effekt der Hyperinsulinämie auf die Knochenformation steht jedoch eine erhöhte Resorption gegenüber. Bedeutsam für die reduzierte Bruchfestigkeit sind Veränderungen in der Knochenstruktur. Eine vermehrte Glykosylierung von Knochenmatrixproteinen beeinträchtigt die Knochenqualität. Wir konnten zeigen, dass zwar die Knochendichte bei Patienten mit einem T1DM nicht mit der Stoffwechseleinstellung assozii-



Prof. Dr. Markus Walther

schwerden kann mit einer Nachtlagerungsschiene ein guter Therapieeffekt erzielt werden. Das Wirkprinzip ist, während der Nacht eine gewisse Vorspannung der Faszie aufrecht zu erhalten, so dass am Morgen die ersten Schritte nicht zu einer zusätzlichen Anspannung führen.

Etabliert ist die Infiltration des schmerzhaften Fasziendbündels mit Steroiden. Weiterhin gibt es Berichte über Eigenblutinjektionen und neuerdings über Injektionen mit Botulinumtoxin. Während bei akut entzündlichen Veränderungen mit Steroidinjektionen gute Effekte zu erzielen sind, scheinen bei einem chronischen Verlauf Eigenblutinjektionen bzw. Botox überlegen zu sein. Der Wirkmechanismus der Stoßwelle ist nicht abschließend geklärt, allerdings wird bei diesem Therapieverfahren ebenfalls über eine hohe Ansprechrate der Patienten berichtet. Aufgrund des grundlegenden Problems des Elastizitätsverlustes der Plantarfaszie sollten sämtliche Therapieverfahren mit einem konsequenten Dehnungsprogramm der gesamten dorsalen Kette verbunden werden. Nachdem der knöchernen Fersensporns heute nicht mehr als kausal schmerzverursachend gesehen wird, haben die operativen Maßnahmen stark an Bedeutung verlo-

### Differenzialdiagnose: Fersenschmerz

- Erkrankungen der Weichteile
- Atrophie des plantaren Fettpolsters
  - plantare Fasziiitis
- Nervenkompressionssyndrome
- Nervus tibialis
  - Ramus calcanearis
- Thrombose der plantaren Venen
- Erkrankungen des Knochens
- Knochenödem
  - Stressfraktur
  - plantarer Apophysenauriss
  - Apophysitis calcanei
  - Periostitis calcanei

ren. Sämtliche operative Verfahren zielen auf eine Entfernung des entzündlich veränderten Gewebes in Verbindung mit einer Einkerbung des medialen Fasziendbündels ab, um so die Zugbelastung im Insertionsbereich zu reduzieren. Verschiedene minimal invasive Techniken wurden etabliert, eine Narbenbildung im Fersenbereich zu vermeiden. Solange die Plantarfaszie nicht vollständig durchtrennt wird, scheinen sich keine negativen Folgen für die Vorspannung des Längsgewölbes zu ergeben.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Markus Walther  
Schön Klinik München Harlaching  
Zentrum für Fuß- und  
Sprunggelenkchirurgie  
Harlachinger Straße 51  
81547 München  
mwalther@schoen-kliniken.de

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 24. März 2011  
15:00–16:30 Uhr  
Tagungsraum Rednitz

S 15 D600C

### Verkalkungen und Ossifikationen

Vorsitz: A. Roth, Eisenberg;  
M. Schieker, München



Dr. Thomas Neumann

iert ist, jedoch bei langfristig hyperglykämischer Stoffwechsellage mehr „advanced glycation endproducts“ gebildet werden, und diese Patienten auch mehr Frakturen erlitten hatten. Eine effektive Stoffwechseleinstellung wirkt sich also vermutlich positiv auf die Knochenqualität aus.

Allerdings können insbesondere in der Therapie des T2DM Nebenwirkungen einzelner Medikamente für den Knochenstoffwechsel problematisch sein. Dies gilt für die Gruppe der Thiazolidindione, denen Pioglitazon und Rosiglitazon angehören. Unter diesen Therapien ist ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko beschrieben worden. Ein weiteres Problem ergibt sich aus dem erhöhten Sturzrisiko der Patienten, welches durch diabetische Folgeerkrankungen wie Retinopathie oder Neuropathie bedingt ist. Für die Behandlung von Patienten mit einem Diabetes mellitus ist es von Bedeutung, die klassischen Risikofaktoren für das Auftreten von Frakturen zu erkennen und wenn möglich zu behandeln.

Der T1DM gilt nach den aktuellen Leitlinien als Indikation zu einer

Basisdiagnostik der Osteoporose in der Altersgruppe Frauen 60–70 Jahre und Männer 70–80 Jahre. Es existieren bisher noch keine Therapiestudien zur Behandlung der Osteoporose speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus. Alle gültigen Empfehlungen zur Vermeidung von Stürzen und Frakturen gelten jedoch auch uneingeschränkt für diese Patienten.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Thomas Neumann  
Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Innere Medizin III  
Bachstraße 18  
07743 Jena  
thomas.neumann@med.uni-jena.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 25. März 2011  
09:00–10:30 Uhr  
Großer Saal

S 16 DGRH

### Diabetes mellitus – Knochen – Gelenke

Vorsitz: G. E. Hein, Jena