

32. Winterthurer Fortbildungskurs



Hormonsubstitution

Donnerstag, 3. Juni 2010
Winterthur

Organisation:

Dr. med. D. Kappeler

www.winterthurerfortbildungskurs.ch

Vorwort zum 32. Winterthurer Fortbildungskurs

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Schon wieder ist ein Jahr vergangen und es ist erneut Zeit für den Winterthurer Fortbildungskurs. Zum 32. Kurs ist das Thema kein einzelnes Krankheitsgebiet, sondern die Hormonsubstitution und Hormonbehandlung in allen verschiedenen Indikationen. Ich hoffe, diese bunte Vielfalt dieser unterschiedlichen Hormone und ihrer Anwendungen wird auch dieses Jahr wieder ein spannendes Programm ermöglichen. Von kleinen Kniffen und möglichen Fallstricken bei alltäglichen Behandlungen in der Praxis, wie beispielsweise der Substitution der Hypothyreose oder der hormonellen Antikonception, bis zu den exotischeren Themen, wie der Hormontherapie bei Transsexualität oder der Wachstumshormontherapie für Erwachsene.

Der altbewährte Rahmen bleibt auch dieses Jahr wieder unverändert und ich hoffe, mit dem einen oder anderen von Ihnen in der Mittagspause ein paar Worte wechseln zu können. Vielen Dank für die alle Jahre zahlreich ausgefüllten Feedback-Fragebogen. Wir versuchen jedes Jahr die Anregungen umzusetzen und freuen uns über Vorschläge und Themenwünsche und versuchen Kritikpunkte zu verbessern.

Wie immer wird eine Zusammenfassung des Programms am Kongress aufliegen. Ausserdem ist die Zusammenfassung zusammen mit denen der letzten Jahre auch auf unserer Homepage www.winterthurerfortbildungskurs.ch unter „handout“ in elektronischer Form zugänglich.

Ich hoffe, Sie geniessen den 32. Winterthurer Fortbildungskurs und wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Mit herzlichen Grüssen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Kappeler', with a stylized flourish at the end.

Dirk Kappeler

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
Dr. med. D. Noth Schilddrüsenhormone; so einfach wie es aussieht?	1 - 4
Dr. med. B. Schmid Cortisol; flexible Dosierung, adäquate Menge	5 - 8
Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. Nieschlag Testosteron; neue Präparate - neue Daten?	9 - 19
Dr. med. Th. Hess Hormone in der Kontrazeption	20 - 24
Prof. Dr. med. C. De Geyter Östrogen/Gestagen postmenopausal	25 - 27
Prof. Dr. med. M. Birkhäuser Hormontherapie bei Transsexualität	28 - 32
Prof. Dr. med. E. Christ Wachstumshormonersatz-Therapie beim Erwachsenen	33 - 37
Prof. Dr. med. M. Kränzlin Hypokalzämie und Hypoparathyroidismus	38 - 41
Dr. med. A. Rohrer ADH; Was darf es sein? Spray, Tabletten oder Tropfen?	42 - 44
Prof. Dr. med. J. Bitzer Androgendefizit der Frau; nur Mythos oder Wahrheit?	45 - 49
Frau PD Dr. med. D. Wunder-Galié Hormone zur Fertilitätsinduktion	50 - 54
Dank an die Firmen	55

Schilddrüsenhormone; so einfach wie es aussieht?

Dr. med. Daniel Noth, Endokrinologie-Diabetologie, Spitalweg 1, 3800 Unterseen

Inhalt

1. Hypothyreose: Ursachen, Screening, Substitutionsalgorhythmus
2. Substitution in der Schwangerschaft
3. Schilddrüsenhormontherapie bei Depression
4. Schilddrüsenhormontherapie bei Fettleibigkeit
5. Welche Therapieform (T4-Monotherapie oder kombinierte T4/T3-Therapie?)
6. Welcher TSH-Wert ist unter Substitution anzustreben?
7. Selensupplementation ja/nein?

1. Hypothyreose: Ursachen, Screening, Substitutionsalgorhythmus

Ursachen von Hypothyreosen

Manifeste Hypothyreosen zeichnen sich laborchemisch durch ein erhöhtes TSH und gleichzeitig vermindertes freies T4 (und T3) aus. Ursachen sind kongenitale Hypothyreosen, Jodmangel, erworbene Hypothyreosen wie Autoimmunthyroiditiden oder Hypothyreosen nach Schilddrüsenoperationen, Radiojodtherapie wegen Hyperthyreose, nach Bestrahlung der Kopf- und Halsregion oder bei Hämochromatose. Weitere Ursachen einer Hypothyreose sind Medikamente beispielsweise Lithium (interferiert mit der Schilddrüsenhormonfreisetzung, was in einem Drittel zu einer passageren und in 10% zu einer persistierenden Hypothyreose führt), Amiodarone (führt in bis zu 22% zu einer Hypothyreose, vorwiegend durch Hemmung der Schilddrüsenhormonproduktion) oder Interferon. Eine de Quervain Thyroiditis oder Postpartum Thyroiditis benötigen in der Regel nur temporär oder gar keine Schilddrüsenhormonsubstitution. Nur selten persistiert bei diesen 2 zum entzündlichen Formenkreis gehörenden Schilddrüsenkrankheiten die Hypothyreose, was eine dauerhafte Schilddrüsenhormonsubstitution zur Folge hat. Zentrale Hypothyreosen sind selten.

Bei welchen Patienten soll ein Hypothyreose-Screening gemacht werden?

Frauen, Patienten älter als 40 Jahre, Patienten mit unspezifischen Beschwerden, geriatrische Patienten sowie Risikopatienten (nach Hyperthyreosetherapie, Patienten mit kombiniertem Autoimmunsyndrom, beispielsweise Patienten mit Diabetes mellitus 1, Zöliakie, Vitilio, M. Addison sowie Raucher). Kein Screening empfehle ich bei gesunden Männern, gesunden < 40-jährigen und bei schweren extrathyroidalen Allgemeinerkrankungen. Bei hospitalisierten Patienten sollte nur bei Verdacht auf eine Dysthyreose ein gezieltes Screening durchgeführt werden.

Substitution bei Hypothyreose

Die optimale Levothyroxindosis bei vollständig hypothyreoten Patienten beträgt circa 1.8µg pro kg Körpergewicht (KG) bei Kindern und jungen Erwachsenen, bei älteren Erwachsenen beträgt die Dosis circa 0.5µg pro kg KG. Der T4-Bedarf ist in der Regel bei vorausgegangener Thyroidektomie höher als bei Autoimmunthyroiditiden (wegen noch vorhandener Residualfunktion). Bei milden Hypothyreosen ist der Bedarf an T4 gewöhnlich etwas niedriger (0.5µg/kg KG) (1).

Algorhythmus

Bei manifester Hypothyreose, Alter < 50 und fehlenden Hinweisen auf eine KHK Beginn mit Levothyroxin 0.05-0.075mg pro Tag (bei klinisch und laborchemisch ausgeprägter Hypothyreose darf auch mit höheren Dosen gestartet werden), TSH-Kontrolle und T4-Dosisanpassung alle 4-6 Wochen bis Euthyreose erreicht, danach Kontrollen von TSH in

jährlichen Abständen ausser in Schwangerschaft (siehe unten) und bei Autoimmunthyropathien (Kontrollen in 6 monatigen Abständen wegen möglicher Abnahme der Residualfunktion und dadurch notwendiger Dosisanpassung). Bei älteren Leuten Beginn mit 0.025-0.05mg T4 pro Tag, bei Patienten mit nicht kontrollierter KHK 0.025mg T4/Tag. Gewisse Medikamente können mit der Thyroxinabsorption interferieren (Eisen, Calcium Carbonat, Cholestyramine, Sucralfat, Aluminium Hydroxide Gel) oder die Thyroxin clearance erhöhen (Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital, Rifampin), gastrointestinale Krankheiten wie Zöliakie oder Autoimmungastritis können zu einer Malabsorption führen, was höhere T4 erfordert. Bei Beginn einer postmenopausalen Hormonersatztherapie muss bei circa einem Drittel der Frauen die T4-Dosis gesteigert werden (1).

Sonderfall subklinische Hypothyreose - wann ist eine T4-Substitution angezeigt?

Subklinische Hypothyreose heisst erhöhtes TSH bei normalen freien Schilddrüsenhormonen. Bei einem TSH >10mU/l ist eine T4-Substitution nötig. Bei TSH >4.5 <10mU/l ist eine Risikostratifizierung angezeigt. Eine Substitution ist bei dieser Labor constellation unbedingt vor einer geplanten oder während einer Schwangerschaft bzw. bei Infertilität, bei einer Struma diffusa oder bei klinischen Symptomen angezeigt. Das Problem besteht darin, dass nur circa 30% ein auf Hypothyreose verdächtiges Symptom haben, während 17% der euthyreoten Kontrollgruppe ebenfalls mindestens eines auf Hypothyreose verdächtiges Symptom haben (1). Im Zweifelsfall ist der Zulewski-Score nützlich (2). Der Nachweis einer Hyperlipidämie, erhöhter anti-TPO-Antikörper oder Nikotin (Rauchen hemmt die Schilddrüse) sind ebenfalls Faktoren, die für eine T4-Substitution sprechen. Im Gegensatz dazu bin ich bei älteren Patienten mit diskret erhöhtem TSH mit einer T4-Substitution zurückhaltend.

2. Substitution in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft erhöht den Schilddrüsenhormon- und Jodbedarf um bis zu 50%, vorwiegend zurückzuführen auf eine erhöhte Degradation durch die plazentare Deiodinase. Bei substituierten Schwangeren ist deswegen sofort nach Diagnosestellung der Schwangerschaft die Bestimmung der Schilddrüsenhormone angezeigt mit allfälliger Anpassung der T4-Dosis. Die Schilddrüsenparameter sollen während der Schwangerschaft in 4-6-wöchigen Abständen kontrolliert und die Dosis sofern nötig angepasst werden, es ist ein TSH-Wert von circa 1mU/l (mindestens <2mU/l) anzustreben. Eine auch nur leichtgradige Hypothyreose während der Schwangerschaft kann beim Kind zu Minderintelligenz führen. Bei vor Eintreten einer geplanten Schwangerschaft bekannten euthyreoten Autoimmunthyropathie empfehle ich ebenfalls den Beginn einer Thyroxin substitution, um das Risiko von Fehl- und Frühgeburten (bedingt durch die Abnahme der Schilddrüsenfunktion) zu reduzieren (3).

3. Schilddrüsenhormontherapie bei Depression

Wegen verzögertem Wirkungseintritt nach Beginn einer medikamentösen antidepressiven Therapie und/oder häufig ungenügender Wirkung von Antidepressiva wurden in der Behandlung der therapieresistenten Depression seit längerem Schilddrüsenhormone zur Wirkungsverbesserung („Augmentation“) oder zur Beschleunigung des Wirkungseintritts („Akkzeleration“) eingesetzt. Eine Metaanalyse (4) konnte eine Verbesserung der Depression scores durch zusätzliche Gabe von Triiodthyronin bei unter trizyklischen Antidepressiva therapierefraktärer Depression zeigen, wobei die Studienqualität sehr unterschiedlich, die Studienresultate sehr heterogen und die eingeschlossene Patientenzahl niedrig waren. Unter zusätzlicher Gabe von hochdosiertem L-Thyroxin (durchschnittlich 350µg/Tag) kam es bei therapieresistenter Depression unter stationären Bedingungen bei 22% zu einer deutlichen und bei 39% zu einer mässigen Regredienz der Depressionssymptome,

wobei bei ebenfalls 39% die Therapie wegen Erfolglosigkeit oder Nebenwirkungen, vorwiegend Tachykardie, abgebrochen werden musste (5). Altshuler et al (6) konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass durch Gabe von durchschnittlich 20-25µg Triiodthyronin pro Tag der Wirkungseintritt von trizyklischen Antidepressiva signifikant akkzeleriert werden konnte. Die T3-Therapie wurde gut toleriert. Auch in dieser Metaanalyse war die untersuchte Patientenzahl mit 125 relativ niedrig. Zusammenfassend ist die Evidenz momentan zu niedrig, Schilddrüsenhormone bei euthyreoten depressiven Patienten routinemässig einzusetzen.

4. Schilddrüsenhormontherapie bei Fettleibigkeit

Da Schilddrüsenhormone den Grundumsatz erhöhen, wurden diese immer wieder als Therapie zur Gewichtsreduktion bei euthyreoten Probanden eingesetzt. Das Hauptziel der Schilddrüsenhormontherapie bei Fettleibigen bestand darin, während der Kalorienrestriktion, den Fettverlust zu steigern, ohne dabei Muskelmasse und –kraft zu verlieren. Eine 2009 erschienene Arbeit im JCEM (7) zeigte in einer Metaanalyse inkonklusive Resultate. In den meisten Studien konnte unter T3-Therapie keine Gewichtsabnahme erreicht werden, vor diesem Hintergrund kann der Einsatz von Schilddrüsenhormonen zur Gewichtsreduktion bei euthyreoten Adipösen nicht empfohlen werden.

5. L-Thyroxin (T4) oder kombinierte Therapie T4/T3

Die Schilddrüse produziert vorwiegend T4 und zu circa 15-20% T3. T4-Monotherapie ist trotzdem die Substitutionstherapie der Wahl wegen seiner Halbwertszeit von 6 Tagen und der peripheren Konversion von T4 in T3. Lonklaas et al (8) konnten unter T4-Monotherapie bei thyroidektomierten Patienten normale und stabile T3-Serumspiegel nachweisen. In einer Metaanalyse zeigte eine T4/T3 Kombinationstherapie keinen Benefit gegenüber einer T4-Monotherapie bezüglich Symptomen (Müdigkeit, Ängstlichkeit, Depression), Lebensqualität, kognitiven Fähigkeiten und Gewichtsverlauf (9). Ich setze eine T4/T3-Kombinationstherapie deswegen nicht routinemässig ein, in ausgewählten Fällen (z. B. Patienten mit hypothyreoten Symptomen trotz laborchemisch adäquater Substitution) darf ein Therapieversuch mit T4/T3 durchgeführt werden

6. Welcher TSH-Wert ist anzustreben?

TSH steigt mit dem Alter an. Bis zu 15% der über 70-jährigen haben einen leicht erhöhten TSH-Wert, ohne dass eine Schilddrüsenkrankheit vorliegt. Vor diesem Hintergrund bin ich bei älteren Menschen mit diskret erhöhtem TSH mit einer Substitution zurückhaltend (siehe oben). Bei substituierten Patienten ist die Debatte nach wie vor im Gang, welcher TSH-Wert anzustreben ist. Bei thyroidektomierten Patienten wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird in den ersten 2-3 Jahren eine TSH-Suppression empfohlen, danach darf bei low risk-Patienten ein TSH-Wert im untersten Normbereich angestrebt werden. Bei Schwangeren empfehle ich ein TSH von 1.0mU/l anzustreben. Generell empfehle ich unter Substitution ein TSH im unteren Normbereich (sofern vom Patienten gut toleriert). Da Patienten mit einem supprimierten TSH ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Herzkrankheiten, insbesondere Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und zudem auch für osteoporotische Frakturen haben (10), empfehle ich ausser bei Schilddrüsenkarzinompatienten keine TSH-Suppression.

7. Selensupplementation ja/nein

Das Spurenelement Selen spielt eine wichtige Rolle in der Schilddrüse. In einer vor 3 Jahren publizierten Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Schwangeren mit Autoimmunthyreopathie (anti-TPO positiv) durch Selensupplementetation die Progression der Autoimmunthyreopathie, die Inzidenz einer Postpartum Thyroiditis und das Auftreten einer permanenten Hypothyreose reduziert werden konnte (11). Weitere prospektive randomisierte

plazebokontrollierte Studien sind nötig, um den Einfluss einer Selensupplementierung zu untersuchen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann der generelle Einsatz von Selen bei Schilddrüsenerkrankungen noch nicht empfohlen werden.

Literatur

1. Roberts C, Landenson P: Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803
2. Zulewski H, Müller B, Exer P et al: Estimation of Tissue Hypothyroidism by a New Clinical Score: Evaluation of Patients with Various Grades of Hypothyroidism and Controls. *JCEM* 1997; 82:771-76
3. Negro R, Formoso G, Mangieri T. et al: Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *JCEM* 2006; 91:2587-91
4. Aronson R, Offman H, Joffe R et al: Triiodothyronine Augmentation in the Treatment of Refractory Depression: A Meta-Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:842-848
5. Pfeiffer H, Scherer J, Albus M: L-Thyroxin-Hochdosierung bei therapieresistenter Depression. *Nervenarzt* 2004; 75:242-48
6. Altshuler L, Bauer M, Frye M. et al: Does Thyroid Supplementation Accelerate Tricyclic Antidepressant Response? A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Am J Psychiatry* 2001; 148:1617-22
7. Kaptein E, Beale E, Chan L: Thyroid Hormone Therapy for Obesity and Nonthyroidal Illnesses: A Systematic Review. *JCEM* 2009; 94:3663-75
8. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S et al: Triiodothyronine Levels in Athyreotic Individuals During Levothyroxine Therapy. *JAMA* 2008; 299:769-77
9. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E. et al: Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy Versus Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JCEM* 2006; 91:2592-99
10. Flynn R, Bonellie S, Jung R. et al: Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity from Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *JCEM* 2010; 95:186-93
11. Negro R, Greco G, Mangieri T et al: The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *JCEM* 2007; 92:1263-68

Cortisol

Flexible Dosierung, adäquate Menge

Beat Schmid, Endokrinologie/Diabetologie, Kantonsspital Schaffhausen

Grundsätzliches zur Substitutionsbehandlung mit Cortisol

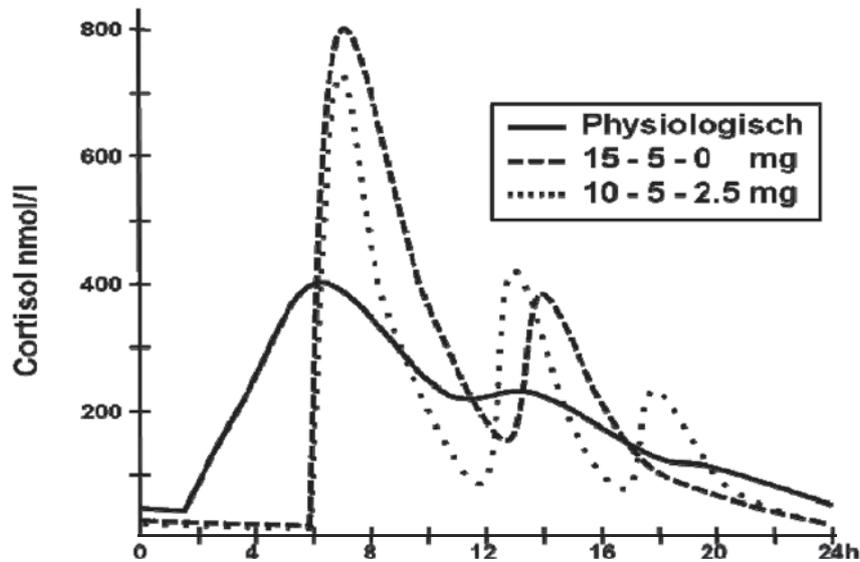
Cortisol ist ein lebensnotwendiges Hormon, welches in der Nebennieren-Rinde gebildet wird. Es hat metabolische, immunsuppressive und zentralnervöse Wirkungen und spielt insbesondere bei Stress-Zuständen eine wichtige Rolle. Die Steuerung erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse). Durch Integration verschiedenster Einflüsse ermittelt der Hypothalamus den Cortisol-Bedarf und gibt das Resultat an die Hypophyse weiter. Diese setzt adrenocorticotrophes Hormon (ACTH) frei, welches die Nebenniere zur Produktion von Cortisol anregt. Das Plasma-Cortisol unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus, mit den tiefsten Spiegeln um Mitternacht und den höchsten am frühen Morgen (siehe Abbildung). Ausserdem kommt es durch psychischen und v.a. physischen Stress zu einer Aktivierung der HHN-Achse mit Aufhebung der normalen zirkadianen Dynamik und Anstieg der Cortisolproduktion um ein Vielfaches.

Eine Substitutionstherapie erfolgt vorwiegend mit dem körpereigenen Hormon Cortisol (=Hydrocortison). Daneben gibt es synthetische Glucocorticoide (z.B. Prednison, Dexamethason), welche ebenfalls als Substitutions-Präparate in Frage kommen. Im Vergleich zur Verwendung von Hydrocortison nimmt die Unsicherheit bezüglich Pharmakodynamik und -Kinetik jedoch zu, weshalb diese Präparate nur in Ausnahmefällen zur Substitutionstherapie eingesetzt werden sollten.

Die Therapie eines Cortisol-Mangels ist im Vergleich zur Substitution einer Hypothyreose deutlich schwieriger:

1. Es gibt starke zirkadiane und Stress-bedingte Schwankungen im Cortisol-Bedarf (fT4: stabile Spiegel)
2. Hydrocortison hat eine kurze Plasmahalbwertszeit (ca. 1.7 h; Thyroxin: 6-7 Tage)
3. Es gibt keinen zuverlässigen Labor-Parameter, mit welchem die Korrektheit der Substitution überprüft werden kann (Hypothyreose: TSH-Bestimmung).

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Lebensqualität von Patienten mit Nebennieren-Insuffizienz eingeschränkt ist. Dies hängt vermutlich mit einer mangelhaften Replikation des physiologischen (zirkadianen) Sekretionsprofils und evtl. einer inkorrekten Cortisol-Gesamtdosis zusammen. Ausserdem scheint die Mortalität von Patienten mit Nebennieren-Insuffizienz erhöht zu sein, was am ehesten durch eine geringgradige, längerfristig aber schädliche Überdosierung mit Glucocorticoiden zurückzuführen ist. Eine Überdosierung ist häufig und (in Ermangelung eines guten Labor-Kontrollwertes) Folge einer Angst vor Unterdosierung, insbesondere einer so genannten „Addison-Krise“. Letztere ist jedoch bei bekannter Nebennieren-Insuffizienz selten und wird nicht durch eine chronische Überdosierung, sondern durch eine adäquate Dosiserhöhung in Stresssituationen verhindert. Die chronische Überdosierung führt zur einem (milden) Cushing-Syndrom mit der damit verbundenen Morbidität (Osteoporose, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Gerinnungsaktivierung, Immundefizit, Muskelschwäche etc.).



Dosierung

Aufgrund von Unterschieden in Kinetik und Empfindlichkeit für Glucocorticoide (Rezeptorpolymorphismen) und Ausmass der Nebennieren-Insuffizienz (vollständig vs. partiell) unterliegt der Bedarf an Hydrocortison starken interindividuellen Schwankungen. Somit kann a priori nicht vorausgesagt werden, wie viel die Substitutionsdosis eines bestimmten Patienten beträgt. Es gibt auch keine allgemeingültige untere oder obere („Cushing-Schwelle“!) Substitutionsdosis, welche für alle Patienten gilt. Da wie bereits erwähnt kein Laborparameter zur Verfügung steht, mit welchem sich die Korrektheit der Substitution einfach überprüfen lässt, muss man sich an der Klinik orientieren. Bei geringgradiger Überdosierung finden sich keine kurzfristigen klinischen Zeichen, langfristig besteht jedoch ein erhebliches Morbiditäts-Risiko. Zeichen einer Untersubstitution (Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Nausea, ungewollter Gewichtsverlust; evtl. abdominelle, muskuloskelettale oder psychische Beschwerden) treten hingegen bereits nach kurzer Zeit auf und können so als Dosierungs-Hilfe dienen. Die Tagesdosis kann entsprechend reduziert werden, solange keine Symptome einer Unterdosierung auftreten.

Dosis-Verteilung über den Tag

Aufgrund des physiologischen Tagesprofils erscheint es klar, dass die Hauptmenge (ca. 2/3) der Tagesdosis am Morgen eingenommen werden sollte. Da der Cortisol-Spiegel ab ca. 3 Uhr ansteigt, würde die Einnahme der ersten Dosis idealerweise in der Nacht erfolgen. Dies ist natürlich nicht praktikabel und so wird die erste Dosis normalerweise unmittelbar nach dem Aufstehen eingenommen. Dadurch haben die Patienten aber in den ersten Morgenstunden ein Cortisol-Defizit (siehe Abbildung), welches sich mit einer entsprechenden Symptomatik äussern kann. Bei einer partiellen Nebennieren-Insuffizienz ist eine Einmaldosierung am Morgen meist ausreichend, da der Rest des Tagesbedarfs von den eigenen Nebennieren produziert werden kann. Bei einem vollständigeren Ausfall der Nebennieren-Funktion kommt es nach der Hydrocortison-Einnahme zu einem steilen Spiegelanstieg, danach aber (aufgrund der kurzen Halbwertszeit) innert kurzer Zeit wieder zu einem Abfall unter die physiologischen Werte. Nach Einnahme der zweiten Dosis (ca. 1/3 der Tagesdosis, meist zwischen 12 und 16 Uhr) kommt es erneut zu einem starken Anstieg und Abfall des Cortisol-Spiegels,

so dass der Patient am Abend symptomatisch werden kann. Deshalb wird z.T. empfohlen, bei nahezu vollständigem Ausfall der Cortisol-Produktion die Einnahme auf 3 Tagesdosen zu verteilen (z.B. ca. 50% nach dem Aufstehen, 30% vor dem Mittag- und 20% vor dem Abendessen; s. Abbildung). Dies verlangt vom Patienten jedoch eine hohe Compliance. Ausserdem wurde bisher nicht gezeigt, ob durch die genauere Abbildung des physiologischen Cortisol-Profiles tatsächlich eine Verbesserung von Lebensqualität, Mortalität oder Spätkomplikationen verringert werden kann. Deshalb ist es fraglich, ob tatsächlich ein solches Regime propagiert werden soll. Es ist aber sicherlich sinnvoll, bei symptomatischen Patienten einen entsprechenden Versuch zu unternehmen.

Dosis-Anpassung bei Stress

Am klarsten ist der Mehrbedarf in Situationen, in denen es zu einer systemischen Entzündungsreaktion kommt. Dann spielt Cortisol eine wichtige Rolle bezüglich Kontrolle der Entzündungsreaktion und Aufrechterhaltung der Homöostase. Wenn die Cortisol-Dosis nicht adäquat erhöht wird, kann es im Extremfall zu einer sogenannten „Addison-Krise“ mit lebensbedrohlicher Hypotonie/Schock, Erbrechen, Bauchschmerzen und Apathie kommen. Bei Extremzuständen wie z.B. beim septischem Schock sind intravenöse Hydrocortison-Dosen bis 200mg (evtl. 300mg) täglich erforderlich. Bei Traumen und grösseren Operationen ohne Komplikationen sind vermutlich Substitutionsdosen unter 200mg ausreichend.

Beim ambulanten Patienten sollte bei Auftreten von Fieber die übliche Erhaltungsdosis ungefähr verdoppelt und in 2-3 etwa gleich grossen Einzeldosen eingenommen werden. Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand oder sehr hohem Fieber sollte die Erhaltungsdosis verdreifacht und ein Arzt aufgesucht werden.

Vor grösseren körperlichen Aktivitäten ist meistens eine zusätzliche Cortisol-Einnahme erforderlich. Initial können vor Sport beispielsweise zusätzlich 10mg Hydrocortison eingenommen werden. Je nach Ansprechen wird man dann bei kommenden körperlichen Aktivitäten die Dosis fortlaufend anpassen, bis man die optimale Dosierung gefunden hat.

Bei psychischen Belastungen steigen die Cortisol-Spiegel im Blut ebenfalls an. Ob in solchen Situationen aber tatsächlich mehr Hydrocortison verabreicht werden muss, ist weniger klar, insbesondere da hier (bei ständig „gestressten“ Patienten) ein Potential für eine chronische Überdosierung besteht.

Nach Beendigung eines Stressors kann die Dosis schnell (ohne „Ausschleichen“) wieder auf die Erhaltungsdosis reduziert werden.

Cortisol-Substitution: praktisches Vorgehen

Beginn mit einer Tagesgesamtdosis von ca. 0.25mg Hydrocortison pro Kilogramm Körpergewicht (Patienten mit einer „Addison-Krise“ brauchen höhere Dosen). Davon werden ca. zwei Drittel (möglichst früh) morgens und das restliche Drittel ca. 6-8 Stunden später verabreicht. Danach sollte gemäss Klinik evaluiert werden, ob die Dosierung noch weiter reduziert werden kann und/oder ob der Zeitpunkt der nachmittäglichen Einnahme noch verändert werden muss. Falls man den Versuch einer Dosisreduktion unterlässt, ist die Gefahr einer Überdosierung relativ gross. Bei einer partiellen Insuffizienz ist oft nur die Einnahme der Morgendosis erforderlich, bei schwerer Insuffizienz muss die Einnahme eventuell in 3 Dosen erfolgen.

Bezüglich Stress-Management ist eine genaue Instruktion des Patienten und seiner Angehörigen und Abgabe eines entsprechenden Ausweises unerlässlich. Am wichtigsten ist die Dosiserhöhung bei systemischen Entzündungen (Fieber!) und die Vorstellung bei

einem Arzt bei schweren Krankheitszuständen oder Brechdurchfall (parenterale Verabreichung erforderlich). Wenn sich der Patient in Gebiete begibt, wo innerhalb 12 Stunden kein Arzt erreicht werden kann, muss ihm ein parenterales Glucocorticoid zur Verfügung stehen, das er sich in solchen Fällen selber applizieren kann.

Nebennierenrinden-Insuffizienz nach Glucocorticoid-Therapie

Wie bereits erwähnt ist die Empfindlichkeit auf Glucocorticoide individuell unterschiedlich. Deshalb ist es schwierig, eine allgemein gültige „Cushing-Schwelle“ anzugeben. Ebenso schwierig ist es, das Vorhandensein einer Glucocorticoid-bedingten Nebennieren-Insuffizienz vorauszusagen. Häufig wird eine solche mittels Synacthen-Test diagnostiziert; es ist jedoch fraglich, ob eine so nachgewiesene Störung klinisch tatsächlich relevant ist. Das Hauptproblem besteht eher darin, dass gewisse Patienten bei der Reduktion der Glucocorticoid-Dosis den Verlust der aktivierenden/euphorisierenden Wirkung dieser Medikamente bemerken. Differentialdiagnostisch steht dann jeweils die Nebennieren-Insuffizienz im Vordergrund, weshalb die Dosis nicht weiter reduziert wird.

Die Glucocorticoid-induzierte Nebennierenrindeninsuffizienz ist in der Regel partiell und im Verlauf vollständig reversibel. Somit geht es hier weniger um eine möglichst physiologische Substitution als vielmehr darum, die Dosis soweit zu reduzieren, dass sich die HHN-Achse erholen kann. Das Ziel muss ein vollständiges Absetzen der Glucocorticoide sein (sofern von der Grundkrankheit her möglich).

Es sind verschiedene Schemen empfohlen worden, wie eine „Entwöhnung“ von Glucocorticoiden am besten vollzogen werden kann. Grundsätzlich geht es jedoch immer darum, die Exposition soweit zu reduzieren, dass wieder ein Stimulus für die HHN-Achse entsteht. In der Regel kann die Dosis relativ schnell auf die vermutete Erhaltungsdosis (z.B. 20mg Hydrocortison-Aequivalent) reduziert werden. Nach Unterschreiten des physiologischen Tagesbedarfs wird die Reduktion langsamer erfolgen, damit sich die eigene Cortisolproduktion schrittweise erholen kann. Da die Hauptstimulation der HHN-Achse in den frühen Morgenstunden (vor dem Aufstehen) stattfindet, sollte eine Gabe von Glucocorticoiden am Abend oder von langwirksamen Präparaten vermieden werden.

Zusammenfassung

Die Cortisol-Substitution hat 3 Hauptziele

- Erhalten einer hohen Lebensqualität (Nachahmung des zirkadianen Cortisol-Profiles).
- Verhinderung einer Nebennieren-Krise (Instruktion, in welchen Situationen die Glucocorticoid-Dosis erhöht und in welchen Fällen frühzeitig ein Arzt aufgesucht werden muss).
- Verhinderung einer (auch milden) Überdosierung.

32. Winterthurer Fortbildungskurs 3.6.2010

Testosteron: neue Präparate – neue Daten

Prof. Dr. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Eberhard.Nieschlag@ukmuenster.de

Indikation für Testosteron: Der Hypogonadismus ist die häufigste Endokrinopathie des Mannes, wird aber immer noch oft übersehen und nicht behandelt. Dabei sind die Symptome des Testosteronmangels klinisch und biochemisch einfach zu erfassen (Tab. 1). Neben den klassischen primären und sekundären Formen des Hypogonadismus spielt heute angesichts der zunehmenden Lebenserwartung und der Anforderungen an die Lebensqualität der Altershypogonadismus eine immer größere Rolle in der Praxis (Übersichten in Nieschlag et al. 2009, Leitlinien in Wang et al. 2008). Alle Formen des Hypogonadismus können mit Testosteron behandelt werden. Bei sekundärem Hypogonadismus kann jedoch vorübergehend eine stimulierende Therapie mit GnRH oder Gonadotropinen durchgeführt werden, wenn Kinderwunsch besteht und die Spermatogenese entfaltet werden soll. Nach Eintritt der Vaterschaft wird wieder auf Testosteron umgestellt.

Alte Präparate: Die Substitution mit Testosteron (Übersicht in Nieschlag et al. 2009) wird seit über 70 Jahren praktiziert und zählt zu den sichersten Therapien. Jedoch entsprachen die zur Verfügung stehenden Präparate (Tab. 2) lange Zeit nicht den Anforderungen an eine optimale Substitution. Denn das in den 1950er Jahren eingeführte injizierbare Testosteronenanthat produziert in den ersten Tagen nach der Injektion unphysiologisch hohe Serumspiegel, um dann vor der nächsten Injektion nach 2 – 3 Wochen wieder in den subphysiologischen Bereich abzufallen. Der Patient empfindet dieses ständige Auf und Ab als unangenehm. Solange es keine anderen Präparate gab, musste dieser Nachteil hingenommen werden. Obwohl inzwischen bessere Präparate auf dem Markt sind, wird Testosteronenanthat weiterhin häufig verschrieben, da es die preiswerteste Form der Testosteronsubstitution darstellt.

Das seit Ende der 1970er Jahre zur Verfügung stehende orale Testosteronundecanoat ist in seiner Resorbierbarkeit schlecht vorhersagbar und muss zur vollen Substitution dreimal täglich in Kapselform mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Erst in den letzten Jahren wurde durch die Einführung transdermaler und neuer injizierbarer Präparate die von den Therapeuten geforderten physiologischen Testosteronserumspiegel erreicht.

Neue Präparate: Die ersten transdermalen Präparate, die auf das Skrotum (Testoderm) oder das Abdomen (Androderm) aufgetragen wurden, sind entweder wegen Unpraktikabilität oder zu starker Hautirritationen verschwunden. Neuerdings kam erneut ein Pflaster zur klinischen Anwendung, das kaum Hautirritationen macht und in drei verschiedenen Größen/Dosierungen zur Verfügung steht (Testopatch). Einen echten Durchbruch in der Anwendung bildeten die auf die Haut aufzutragenden Testosterongele, die entweder im Beutel (Androgel, Testogel, Testocur) oder in Tuben (Testim) angeboten werden. Ein weiteres Testosterongel kann mittels eines Dosierspenders feiner dosiert werden (Tostran). Da die Haut des Skrotums besser resorbiert als das übrige Integument, konnte gezeigt werden, dass bei Auftragung von Testocur auf das Skrotum nur ein Fünftel der am übrigen Integument erforderlichen Gelmenge appliziert werden muss, um eine adäquate Substitution zu erreichen (Kühnert et al. 2005). Allerdings ist das Präparat für diese Applikationsform bisher nicht zugelassen.

Die neueste Entwicklung auf dem Sektor der transdermalen Testosteronpräparate bildet ein alkohol-basierter Spray, der in die Achselhöhle appliziert wird (Axiron). Hierbei handelt es sich um eine einfach applizierbare Testosteronverabreichung, die bei Frauen in niedriger Dosierung bereits zugelassen ist (Davis et al. 2008).

2004 wurde zunächst in Deutschland und inzwischen weltweit Testosteronundecanoat zur intramuskulären Injektion (Nebido) eingeführt. 1000 mg in 4 ml öliger Lösung werden injiziert, die zweite Injektion folgt nach 6 und die dritte nach 12 Wochen. Danach besteht das Regelintervall in 12 Wochen. Je nach den dann erreichten Testosteronserumspiegeln kann das Injektionsintervall auf bis zu 14 Wochen

verlängert oder bis auf 10 Wochen verkürzt werden. Die supraphysiologischen Spitzenwerte, wie sie bei Testosteronnanthrat beobachtet werden, treten hier nicht auf und bei Einhaltung der Injektionsintervalle in der angegebenen Form werden stets Serumwerte im physiologischen Bereich erzielt (Zitzmann und Nieschlag 2007, Saad et al. 2007).

Die Wahl des Präparates sollte nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile gemeinsam mit dem Patienten erfolgen. Jüngere Patienten neigen eher zur Wahl des intramuskulären Testosteronundecanoats, da im Schnitt nur 4 Injektionen/Jahr erforderlich sind und der Patient sich in der Zwischenzeit nicht um die Substitution kümmern muss, während die Anwendung von Testosterongelen einen gewissen täglichen Aufwand mit sich bringt, den auf sich zu nehmen, ältere Patienten eher bereit sind. Außerdem empfehlen die Leitlinien zur Behandlung des Altershypogonadismus, dass zunächst mit einem kurzwirkenden transdermalen oder oralen Testosteronpräparat beim älteren Patienten begonnen wird und nach dem Ablauf eines nebenwirkungsfreien Jahres auf ein Depotpräparat umgestellt werden kann (Wang et al. 2008).

Überwachung der Therapie: Beim älteren Patienten (über 45 Jahre) muss vor Therapiebeginn ein Prostatakarzinom durch digitale Untersuchung und PSA-Bestimmung ausgeschlossen werden. Diese Untersuchung sollte ein halbes und ein Jahr nach Therapiebeginn wiederholt werden und danach in jährlichen Abständen. Ein auffälliger Tastbefund oder ein erhöhtes PSA verlangen eine sofortige Abklärung und ein eventuelles Absetzen der Testosterontherapie. In denselben Abständen wird auch das rote Blutbild überprüft (Erythrozyten und Hämatokrit), da insbesondere bei älteren Patienten die Erythropoese stimuliert wird und bei Überschreiten der Normalwerte die Gefahr von Thrombose und Apoplex droht. Weiterhin dienen die in Tabelle 3 angegebenen Parameter zur Überprüfung der Testosterontherapie, wobei vor allem auf die Knochendichte hingewiesen sei, die unter Testosteronsubstitution zunimmt und eine Osteoporose verhindern kann.

Grenzwerte als Indikation zur Substitution: Da sich die Indikation für eine Testosteronsubstitution aus der Diagnose Hypogonadismus ergibt, der durch klinische Symptome und niedrige Testosteronwerte im Blut charakterisiert ist, ergibt sich die Frage, bei welchen Testosteronwerten mit einer Substitution begonnen werden soll. Bisher wurden starre Grenzen angegeben, die allerdings überraschenderweise in verschiedenen Ländern auf unterschiedlichem Niveau liegen (Nieschlag et al. 2004). So wird als unterer Grenzwert, unterhalb dessen eine Substitution indiziert ist, in Deutschland 10 – 12 angenommen, in Spanien 9, in Großbritannien 8 und in Frankreich 7,5 nmol/l. Eine eingehendere Untersuchung der Grenzwerte ergab, dass einzelne Symptome unterschiedliche Schwellenwerte haben und bereits unter 15 nmol/l ein Verlust von Libido und Antriebskraft beobachtet werden, aber erst unter 8 nmol/l eine erektile Dysfunktion eintritt (Zitzmann et al. 2006). Die Einstellung der Ärzteschaft zu den verschiedenen Symptomen diktiert also die untere Normgrenze mehr als die Klagen des Patienten!

Androgenrezeptorpolymorphismus: Darüber hinaus spielt der Androgenrezeptorpolymorphismus eine Rolle bei der Transaktivierungsaktivität der Testosteroneffekte in den Zielorganen. Dies hat einen deutlichen Einfluss auf Wirkung und Nebenwirkungen einer Testosterontherapie (Zitzmann und Nieschlag 2007). Auch die Körperzusammensetzung des einzelnen Patienten beeinflusst die Effektivität der Testosteronwirkung. So neigen adipöse Hypogonadale eher zu einer Polyzythämie als normalgewichtige Hypogonadale. Bei der Dosierung des Testosterons werden die spezifischen Schwellenwerte für die einzelnen Symptome, der Polymorphismus des Androgenrezeptors und die Konstitution des Patienten in Zukunft eine größere Rolle spielen, um eine optimale Substitution zu garantieren.

Metamorphose des Testosterons: In den letzten Jahren gewinnen die Zusammenhänge zwischen metabolischem Syndrom und Hypogonadismus immer mehr an Beachtung (Haring et al. 2009). So haben Männer mit einem metabolischen Syndrom eine erhöhte Prävalenz von Hypogonadismus und Patienten mit Hypogonadismus haben ein Risiko für die Entwicklung des metabolischen Syndroms, eines Diabetes mellitus, eines Bluthochdrucks und einer Dyslipidämie. Durch den

Testosteronabfall wird auch die erhöhte Inzidenz der erektilen Dysfunktion beim metabolischen Syndrom erklärt. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass eine Testosterontherapie (bei nachgewiesenem Mangel!) die einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms günstig beeinflusst und somit immer häufiger Teil der therapeutischen Strategien beim metabolischen Syndrom wird (Heufelder et al. 2009).

Neuerdings konnte auch eine negative Assoziation von C-reaktiven Proteinen und Testosteron gefunden werden, was auf einen antiinflammatorischen Effekt des Testosterons hinweist (Kupelian et al. 2010). Als weiteres Beispiel der vielfältigen Funktionen des Testosterons seien auch Befunde aufgeführt, die eine Besserung der kardialen Situation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter zusätzlicher Testosterongabe feststellten (Caminiti et al. 2009). Inzwischen schreiben epidemiologische Studien dem Testosteron eine Rolle als Prädiktor für die Lebenserwartung schlechthin zu, die zeigen konnten, dass die Höhe der Testosteronkonzentrationen im Blut mit der allgemeinen Lebenserwartung positiv korreliert (Haring et al. 2010, Tivesten et al. 2009). Auch wenn sich aus dieser Rolle des Testosterons als Prädiktor für den Gesundheitszustand schlechthin noch keine therapeutischen Konsequenzen ergeben, zeigen sie doch, wie sich die Perzeption des Testosterons als einem reinen „Sexualsteroid“ zum für den Gesundheitszustand bedeutenden Universalhormon wandelt.

Literatur

Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano MG (2009). Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 54: 919-927

Davis S, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, Stuckey BG, Wlodarczyk J, Gardner K, Humberstone A (2008). Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 148: 569-577

Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roskopf D, Nauck M, Schöfl C, Wallaschofski H (2009). Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes.* 58: 2027-2031

Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, Dörr M, Nauck M, Wallaschofski H (2010). Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* Epub ahead of print

Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L (2009). Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl.* 30: 726-733

Kühnert B, Byrne M, Simoni M, Köpcke W, Gerst J, Lemnitz G, Nieschlag E (2005). Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial. *Eur J Endocrinol.* 153: 317-326.

Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB (2010). Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol.* 72: 527-533

Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, Webb SM, Wu FC (2004). Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update.* 10: 409-419

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsgb) (2009). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, 3. Auflage, Springer Heidelberg, 675 Seiten (Lehrbuch der gesamten Andrologie)

Saad F, Kamischke A, Yassin A, Zitzmann M, Schubert M, Jockenhövel F, Behre HM, Gooren L, Nieschlag E (2007). More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Asian J Androl.* 9: 291-297

Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellström D, Ohlsson C (2009). Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 2482-2488

Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WU, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Weidner W, Wu FC (2008) Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 159, 507-514

Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E (2006). Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 4335-4343

Zitzmann M, Nieschlag E (2007). Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 3844-3853

Tab. 1:

Symptome des Hypogonadismus entspr. Manifestationsalter

Organ/Funktion	Vor abgeschlossener Pubertät	Nach
Behaarung	Horizontale Pubes Gerade Stirnhaargrenze Mangelnder Bart	Verlust der sekund. Geschlechtsbehaarung
Stimme	Fehlender Stimmbruch	Keine Änderung
Haut	Kein Sebum, blaß	Sebum ↓ , Fältelung
Knochen	Eunuchoider Hochwuchs, Anämie	Osteoporose, Anämie
Muskulatur	Unterentwickelt	Atrophie
Penis	Infantil	keine Größenänderung
Hoden	Klein	Volumen ↓ , Konsistenz ↓
Libido und Potenz	Nicht entwickelt	Verlust

F 1937 D

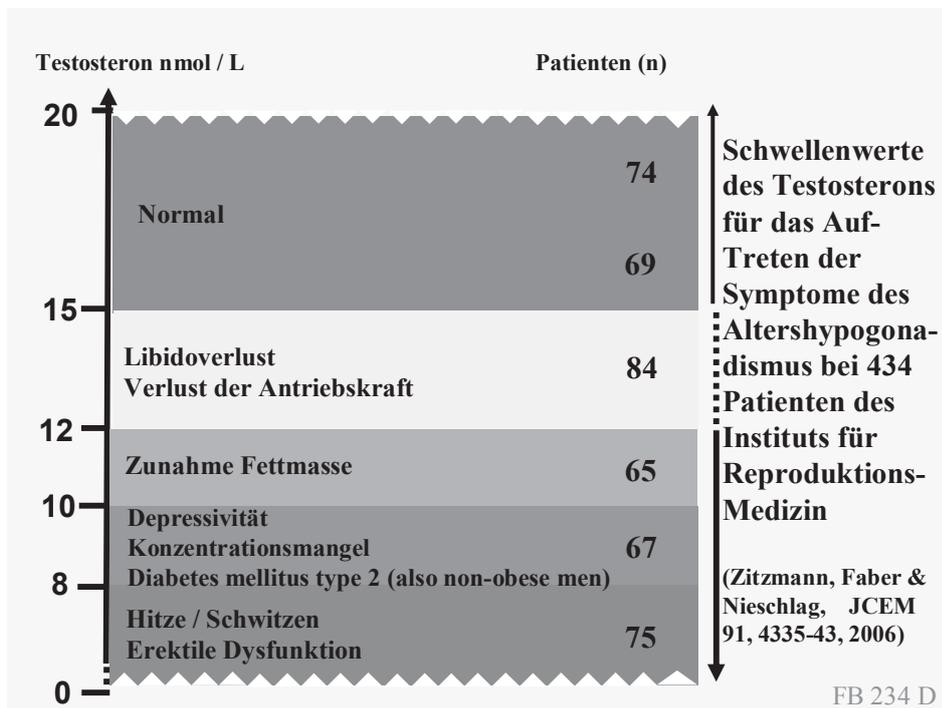
Tab. 2

Präparate zur Testosteron-Substitution

Intramuskulär	Testosteronenanthat 250 mg/2-3 Wochen:	<i>Testoviron® Depot 250</i> <i>Testosteron Depot®</i>
	Testosteronundecanoat 1000 mg nach 6, dann alle 12 Wochen:	<i>Nebido®</i>
Transdermal	Testosteron 50 mg in 5 g Gel tägl.:	<i>Androgel® / Testim®</i> <i>Testogel® / Tostran®</i> <i>Axiron®</i>
Oral	Testosteronundecanoat 3-4 Kapseln à 40 mg täglich:	<i>Andriol® / Testocaps®</i>
Buccal	Testosteron 30 mg Tabletten 2 x täglich:	<i>Striant®</i>

FE 485 D

Tab. 3



Tab. 4 (aus Nieschlag et al. 2009)

Überwachung der Testosteronsubstitutionstherapie

Psychische und sexuelle Parameter	Allgemeines Wohlbefinden Geistige und körperliche Aktivität Stimmung Libido Erektionen Sexuelle Aktivität
Somatische Parameter	Körperproportionen Körpergewicht Muskelmasse und Kraft Fettmasse und -verteilung Behaarung (Bart, Pubes, Stirnhaargrenze) Sebum Stimmbruch lokale Nebenwirkungen an der Applikationsstelle
Laborparameter	Testosteron im Serum (SHBG, freies Testosteron, Testosteron im Speichel) Gonadotropine (LH, FSH) (DHT, Estradiol) Erythropoese (Hk, Erys, Hb) ggf. Leberenzyme, Lipidwerte, HbA1c
Prostata/Samenblasen	Ejakulatvolumen Prostatagröße (Palpation und TRUS) PSA im Serum Uroflow
Knochen	Knochendichte

Hormone in der Kontrazeption

Dr.med. Thomas Hess, Dept. Gebh./Gyn., KSW

In der Schweiz wird die hormonelle Kontrazeption zu 40% bei 15-34-jährigen Frauen und noch rund zu 14% bei 35-49-jährigen verwendet. Dazu gehören die klassischen Ovulationshemmer (OH) (v.a. Mikropillen <35 mcg EE) und reine Gestagenprodukte wie die Minipille, die Depotinjektion (Depoprovera®) und Gestagenimplantate (Implanon®) sowie die Gestagen-Spirale (Mirena®). Zur oralen Kontrazeption werden vor allem synthetische Derivate der natürlichen Hormone (Estradiol, Progesteron) eingesetzt, wobei der Östrogenanteil vor allem für die Zykluskontrolle und die Gestagene für die Ovulationshemmung verantwortlich sind. Kombinationspräparate aus Östrogenen und Gestagenen wie die „klassische“ Antibabypille wirken neben der Ovulationshemmung auch durch die Veränderung vom Zervixschleim (-Pfopf) mit Blockierung der Spermien.

Die Wirksamkeit wird als Pear-Index (PI) angegeben (Schwangerschaften/ 100 Frauenjahre unter der Anwendung der Kontrazeption).

Ein hormonelles Verhütungsmittel für den Mann, die sog. „Pille für den Mann“ gibt es bis heute noch nicht, und es ist fraglich, ob dies überhaupt möglich sein wird (Stand 2009).

Method	Beschreibung	Pearl-Index
Antibabypille	enthält Östrogene und Gestagene, als Mikropille niedriger dosiert	0,1 bis 0,9
Minipille	enthält Gestagene; Veränderung des Zervikalschleims;	0,5 - 3 0,14-0,4
Dreimonatsspritze	enthält nur Gestagen	0,3 - 1,4
Vaginalring	Hormonring mit Östrogen und Gestagen	0,25 bzw. 1,18
Hormonpflaster	enthält Östrogen und Gestagen	0,72 - 0,9
Verhütungsstäbchen	Hormonimplantat mit einem reinen Gestagen (Implanon®)	0 - 0,08
Hormonspirale	IUDmit Gestagenen (Mirena®)	0,16
“Pille danach”	postkoitale Verhütung, sog. Interzeption	1 bis 5 (Yuzpe); 2 (Levonorgestrel)

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2004

2.HJ Ahrendt, I. Nisand, C. Bastianelli et al: *Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone*. Contraception. 2006 Dec;74(6):451-7.

3. NN Sarkar: *The combined contraceptive vaginal device (NuvaRing): a comprehensive review*. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2005 Jun;10(2):73-8.

Zusammensetzung und Wirkungsprofile:

Kombinierte OH enthalten heute das künstliche Östrogen Ethinylestradiol (EE). Dieses wird mit unterschiedlichen Typen von Gestagenen kombiniert. Die Gestagene haben unterschiedliche pharmakologische Profile und Eigenschaften (s. Tabelle).

Die Gestagentypen sind nicht nur für die Nebenwirkungen und möglichen Unverträglichkeiten bestimmend, sondern auch für gezielte positive Wirkungen und Effekte (z.B. antiandrogene Eigenschaften).

Mit den meisten Pillen wird ein regelmäßiger „Zyklus“ herbeigeführt, indem nach 21 Tagen Pilleneinnahme 7 Tage lang entweder gar keine Pille oder ein Placebo eingenommen wird.

Da in der Einnahmepause keine Hormone zugeführt werden, setzt eine Abbruchblutung ein als künstliche Entzugsblutung. Die Menstruationsblutung wird durch die Pilleneinnahmen in der Regel deutlich schwächer, deshalb kann die Pille auch als Mittel gegen starke Regelblutungen eingesetzt werden (vorausgesetzt, Empfängnisverhütung ist ebenfalls gewünscht). Beim sog. Langzeitzyklus wird die Pille durchgehend genommen und es kommt zu keiner Entzugsblutung mehr.

Übersicht über die unterschiedlichen Wirkungsprofile der Gestagene:

<u>Gestagen-Typ:</u>	<u>Aktivität:</u>				
	Gestagene	Androgene	Anti-Androgene	Aldosteron-antagonistische	Glucocorticoide
Progesteron	+	-	(+)	+	-
Drosperinon	+	-	+	+	-
Cyproteron	+	-	+	-	(+)
Dienogest	+	-	+	-	-
Levonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Medroxyprogesteron	+	(+)	-	-	(+)
Norethisteron	+	(+)	-	-	-
Tibolon	+	+	-	-	-
Trimegeston	+	-	(+)	(+)	-
Norgestimat	+	(+)	-	-	-
Dydrogesteron	+	-	-	-	-

Die frühen Antibabypillen enthielten hohe Dosen der Hormone. Heutzutage haben niedriger dosierte Pillen (Mikropille <35mcg EE) die gleiche Sicherheit und weisen geringere Nebenwirkungen auf.

Weiterhin gibt es die Minipille (Progestine only Pill), die kein Östrogen enthält und auf eine regelmäßiger Einnahme angewiesen ist. Unter niedrig dosierten Gestagenpräparaten kann es in einigen Fällen zum Eisprung kommen („Durchbruchovulation“). Die Befruchtung der Eizelle wird in diesen Fällen durch eine veränderte Endometriumschleimhaut und das zähere Sekret des Gebärmutterhalses verhindert, das als Barriere für Spermien wirkt.

Neben der Verwendung als Verhütungsmittel wird die Antibabypille auch gegen Menstruationsbeschwerden, für einen geregelten Monatszyklus, gegen Akne oder gegen übermäßige Körperbehaarung, eine Hypertrichose, verschrieben. In der Schweiz werden OH grundsätzlich nicht von den Krankenkassen vergütet und müssen mit einem ärztlichen Rezept verordnet werden.

Nor-Levo® Uno ist eine Pille-danach (1,5mg Levonorgestrel p.o. bis spätestens nach 72h), die rezeptfrei in der Apotheke erhältlich ist. Alternativ kann eine Interzeption auch mittels IUD oder Mirena® Spirale durchgeführt werden.

Checklisten zur Erstverschreibung, zu Kontraindikationen, zu Thromboserisiken und zur Absetzung der oralen Kontrazeption der SGGG siehe im Anhang am Schluss oder unter www.sggg.ch.

Nebenwirkungen und Risiken:

Die Pille kann zu unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Spannungsgefühlen in den Brüsten, Stimmungsveränderungen und zur Absenkung der Libido bis hin zur Frigidität führen. In seltenen Einzelfällen können auch schwerere Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Thrombosen oder Störungen der Leberfunktion auftreten. Die Pille ist nicht geeignet für Frauen mit vorausgegangenen oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen (dazu zählen beispielsweise Thrombosen der tiefen Beinvenen, Lungenembolien sowie Schlaganfälle), Frauen mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen und Frauen, die unter schwer behandelbarem Bluthochdruck oder schwerem Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) mit Gefäßveränderungen leiden. Frauen, die über 35 Jahre alt sind oder rauchen, sollten grundsätzlich ärztlich beraten werden, bevor sie sich für die Pille entscheiden.

Durchfall und Erbrechen können die Wirksamkeit der Pille vermindern. Vorsicht ist geboten, wenn zusätzlich zur Pille andere Medikamente eingenommen werden. Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen die Wirksamkeit der Pille beeinträchtigen:

Antibiotika, Echtes Johanniskraut-, Diazepam, Alprazolam, Antiepileptika wie zum Beispiel Carbamazepin, Antazida und Schlankheitspräparate, deren Wirkung auf der Bindung von Nahrungsfetten basiert.

Im Jahr 2003 fanden Valerie Beral von der Cancer Research UK Epidemiology Unit in Oxford und ihre Kollegen Hinweise, die darauf hindeuten, dass die längerfristige Einnahme der Antibabypille bei Frauen das relative Risiko für die Entstehung vom Zervixkarzinom erhöhen könnte.

Auch aktuelle Studien aus dem Jahr 2005 bestätigen diese Nebenwirkungen, jedoch gibt es auch dem widersprechende Studien

Daneben fördert die Antibabypille Studien zufolge das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken durch die vermehrte Östrogen-Stimulation. Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Krebsarten diskutiert, ohne dass bisher eindeutige Ergebnisse vorliegen.

Das Risiko der Krebsentstehung beim Ovarialkarzinom wird durch die langjährige Einnahme von oralen Verhütungsmitteln hingegen auf die Hälfte verringert und ebenso das Risiko für Endometriumkarzinom senkt. Umfassende epidemiologische Daten liefern dazu die Nurses' Health Study in den USA seit 1976.

Auf der Grundlage der bisher veröffentlichten Forschungsergebnisse hat die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO im Sommer 2005 geschlussfolgert, dass die Pille die Wahrscheinlichkeit für einige Krebsarten senke, die Wahrscheinlichkeit an anderen Krebsarten zu erkranken hingegen erhöhe und dass es wahrscheinlich sei, dass sie insgesamt einen positiven Nutzen für die Volksgesundheit habe. Einen guten Überblick bietet auch das US-amerikanische National Cancer Institute.

Die IARC stellte 2005 ebenfalls fest, dass das Risiko für Mamma-, Zervix- und Leberkarzinom erhöht und das für Ovarial- und Endometriumkarzinom verringert sei.

Eine britische Langzeitstudie, die von 1968 an Daten von 46.000 Frauen untersuchte, dagegen widerlegte 2007 ein erhöhtes Risiko teilweise. Sie zeigte, dass dies nur von älteren Präparaten ausgehe. Tatsächlich sinke die Wahrscheinlichkeit, an einigen Krebsarten zu erkranken, um 12 Prozent.

Neuere Entwicklungen in der hormonellen Kontrzeption:

- Qlaira® ist ein 4-phasen Step-up Kombinationspräparat ohne EE bestehend aus Estradiol-Valerat, das kaum eine Beeinflussung von Cytochrom-P450 und Koagulation aufweist, und aus Dienogest zur potenten Ovulationshemmung mit antiandrogener Wirkung; trotzdem besteht eine Kontraindikation bei Thromboserisiko und Thrombophilien.

- ellaOne® ist eine Pille-danach mit dem Antiprogesteron Ullipristal (30mg p.o.), das seit 2009 für Europa zugelassen ist und die Notfallkontrazeption effizienter als die bisherigen Methoden macht mit der Anwendbarkeit bis 5 Tage post cohabitationem.

Besondere Situationen:

Adoleszenz: Die Anwendung von OH ist sicher nicht wegzudenken, empfohlen werden wegen der Mineralisation der Knochen normal dosierte Präparate (30mcg EE) und zusätzlich Calcium/Vitamin D3 Nahrungsmittelergänzungen.

Thrombose und Thrombophilie: Orale Kontrazeptiva sind kontraindiziert, der Einsatz ist unter Antikoagulation vorstellbar, dann aber auch zeitlich beschränkt. Minipille und reine Gestagene dürfen eingesetzt werden

Diabetes mellitus: Ein gut eingestellter Diabetes mellitus ohne Angiopathien kann mit Vorsicht einer oralen Kontrazeption exponiert werden unter regelmässiger Kontrollen möglicher KI.

Epilepsie und Kontrazeption: Bei der Anwendung von enzyminduzierenden (Cytochrom-P450) Antiepileptika empfiehlt sich dementsprechend, höher dosierte Ovulationshemmer einzusetzen, um die kontrazeptive Sicherheit weitgehend zu gewährleisten. Zum anderen ist zu prüfen, ob nicht doch ein Antiepileptikum in Frage kommt, das keine Enzyminduktion bewirkt.

Umweltprobleme mit OH:

Das synthetische Östrogen EE wird oral verabreicht und über Urin und Stuhl ausgeschieden. Heutige Kläranlagen können diese Chemikalien nicht entfernen, wodurch sie in den natürlichen Wasserkreislauf gelangen und letztlich u. U. in das Trinkwasser. Diese Form der Umweltverschmutzung kann Auswirkungen auf das Ökosystem haben. Nachgewiesen sind Effekte auf Wasserlebewesen, einschließlich Fische, Frösche und Zooplankton. Die Feminisierung von männlichen Fischen und Sterilität ist ein bekannter Effekt. Auch lassen sich Veränderungen an Niere und Leber feststellen sowie eine Verlangsamung des Fortpflanzungszyklus. Dieser Mechanismus ist vor allem bei den oral OH relevant, da ein Grossteil der hormonell aktiven Substanzen über den enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden werden und so in die Ökosysteme gelangen können.

Übersicht über die in der CH zugelassenen Produkte siehe www.kompendium.ch

Expertenbriefe mit Checklisten, Patientinformationen und Informationen zum Thromboserisiko unter OH siehe www.sggg.ch

Weitere Informationen zur oralen Kontrazeption unter den Leitlinien für Gynäkologie der DGGG www.dggg.de

Anhang:

Checkliste bei der Erstverschreibung

1. Anamnese / Untersuchung: besonders zu beachten sind

bei der Familien-Anamnese (FA)

- Gerinnungsstörungen, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien
- Herzinfarkt, kardio-vaskuläre Krankheiten
- arterielle Hypertonie
- cerebrovaskuläre Ereignisse
- familiäre Hyperlipidämien
- Diabetes mellitus
- Bluterkrankungen
- Leberadenome
- Oestrogen-abhängige Ca

- Missbildungen (v.a. Herz-Kreislaufsystem)

bei der Persönlichen Anamnese (PA)

- Thrombo-embolische Erkrankungen, Gerinnungstörungen
- Rauchen
- kardio-vaskuläre Krankheiten
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämien
- Lupus Erythematodes
- Lebererkrankungen
- Oestrogen-abhängige Carcinome
- cerebrovaskuläre Ereignisse
- neurologische Krankheiten, Epilepsie
- Migräne
- Einnahme von Medikamenten
- bevorstehende Flugreisen oder Wahleingriffe

bei der Vornahme der allgemeinen und gynäkologische Untersuchung

1-2-mal jährlich zu kontrollieren:

- Blutdruck, Puls
- Body Mass Index
- vollständige gynäkologische Untersuchung (inkl. Mammae)
- Labor: in Funktion der Anamnese: Blutzucker, Lipidstatus, Leberwerte

2. Kontraindikationen (1-2-mal jährlich zu überprüfen)

Absolute Kontraindikationen

- Bestehende Schwangerschaft
- Status nach tiefer Venenthrombose oder thrombo-embolischem Ereignis; bekannte oder vermutete Thrombophilie
- Hormonabhängige maligne Tumoren; Verdacht auf Brustkrebs
- St. nach Herzinfarkt, bekannte kardiovaskuläre Erkrankung
- St. nach cerebro-vaskulärem Ereignis
- unbehandelte/instabile arterielle Hypertonie
- stark eingeschränkte Leberfunktion, akute Hepatitis bis zur Rückkehr der Leberenzymwerte in den Normalbereich.
- Diabetes mellitus mit Angiopathien
- Unabgeklärte abnorme vaginale Blutungen
- Raucherinnen über 35, starke Raucherinnen unter 35 (> 10 Zigaretten/Tag)
- Schwere Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie
- Immobilisation
- Vorliegen von mehreren relativen Kontraindikationen

Relative Kontraindikationen

- gut eingestellte arterielle Hypertonie
- erhöhtes familiäres Risiko für koronare Herzkrankheit
- Migräne
- Adipositas
- Rauchen bis 10 Zigaretten/Tag
- oberflächliche Thrombophlebitis
- starke Varicosis
- Diabetes mellitus ohne Angiopathie, Schwangerschaftsdiabetes
- kontrollierte leichte Hyperlipidämien
- Lupus erythematodes
- Uterusmyome
- Wahleingriffe
- Epilepsie
- Lebererkrankungen, Cholestase in der Schwangerschaft
- Gallenblasenerkrankungen
- Sichelzellanämie

B) Checkliste Thromboserisiko

1. Anamnestische Risikofaktoren

- steigendes Alter
- Rauchen
- positive FA für venöse oder arterielle Thromboembolien bei einem Geschwister oder einem Elternteil
- Adipositas (BMI >30 kg/m²)
- Störungen des Fettstoffwechsels (Dyslipoproteinämie)
- Hypertonie
- Migräne
- Herzklappenerkrankungen
- Vorhofflimmern

- längerfristige Immobilisierung, grössere chirurgische Eingriffe, jeder chirurgische Eingriff an den Beinen, schwere Verletzungen

2. Erkrankungen mit ungünstigen Zirkulationsverhältnissen

- Diabetes mellitus
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Sichelzellenanämie
- Migräne

3. Empfohlene gerinnungs-physiologische Gesamtabklärung bei Risikofaktoren

- Fibrinogen
- Homozystein
- Antithrombin III
- Protein-C und Protein-S
- APC-Resistenz (Faktor V-Leiden-Mutation)
- Antiphospholipid-Antikörpern (Lupus-Antikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper)
- Bei negativen Ausfall dieser Tests und weiterbestehendem Verdacht auf Thrombophilie: konsiliarische Ueberweisung an einen Gerinnungsspezialisten

C) Checkliste Gründe für das sofortige Absetzen

- erstmaliges Auftreten oder Exacerbation von Migräne: häufigeres Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- plötzliche Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstige Wahrnehmungsstörungen
- erste Anzeichen von thromboembolischen Erscheinungen, insbesondere Atemnot, unklare Thoraxschmerzen oder Husten unklarer Ursache
- unklare Schmerzen in einer Extremität und/oder Schwellung eines Beines, v.a. nach Flug- und Busreisen
- mindestens 4 Wochen vor geplanten Operationen, während Immobilisation (z.B. nach Unfall oder Operation); wo nicht möglich, gezielte Thromboseprophylaxe
- signifikanter Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung)
- Verdacht auf Herzinfarkt oder koronare Herzkrankheit
- Verdacht auf cerebro-vaskuläres Ereignis, TIA
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus
- starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung
- Schwangerschaft oder Verdacht auf Schwangerschaft

(Nach der Empfehlung der Qualitätssicherungskommission der gynécologie suisse (SGGG))

Literatur beim Verfasser unter thomas.hess@ksw.ch

32. Winterthurer Fortbildungskurs

3. Juni 2010-04-18

Hormonsubstitution

Die heutige Situation der hormonellen Substitution in der Menopause kann am besten anhand der geschichtlichen Entwicklung erklärt werden. Die hormonelle Substitutionsbehandlung wurde in den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts zur Überwindung der bis dato unbehandelbaren klimakterischen Beschwerden entwickelt. Damals stand lediglich eine östrogene Monotherapie zur Verfügung, deren erste Komplikation sich in starken uterinen Blutungen und sogar in einer höheren Inzidenz des Endometriumkarzinoms manifestierte. Empirisch wurden aus dieser Erfahrung die heute noch verwendeten sequentiellen und kontinuierlich-kombinierten Schemata (Östrogene in Kombination mit Gestagenen) für die Hormonsubstitution entwickelt. Die Wirksamkeit dieser Therapieverfahren wurde bereits ab 1975 im Rahmen von damals noch nicht üblichen prospektiv-randomisierten Studien evaluiert. Bis heute stehen noch keine vergleichbar wirksamen Therapieverfahren für die Linderung des klimakterischen Syndroms zur Verfügung.

Im Zuge der Wohlstandsgesellschaft und der immer besseren medizinischen Versorgung der Bevölkerung stieg die Lebenserwartung der Frau kontinuierlich an. Im Jahre 1860 lag sie noch bei 51 Jahren, während sie 1970 schon bei ca. 75 Jahren lag und heute auf 84 Jahre angestiegen ist. Da der Zeitpunkt der Menopause im Laufe der Zeit unverändert bei circa 51 Jahre geblieben ist, wurde in den letzten Jahrzehnten die östrogenlose Lebensphase bei Frauen also immer länger. Der in unserer Gesellschaft tief verankerte Wunsch des ewigen Jungseins hat das Bedürfnis für die Anwendung von östrogenhaltigen Präparationen immer mehr steigen lassen, was sich am deutlichsten anhand von Verkaufszahlen der sogenannten Hormonpräparate objektivieren lässt. Nach und nach wurden immer mehr positive Auswirkungen bei Langzeitanwendung beschrieben, wie die Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen, Darmkrebs, Demenz, Harninkontinenz, usw.

Im Gegensatz zu den oralen Ovulationshemmern galt die hormonelle Substitutionsbehandlung in der Menopause - wenn richtig durchgeführt - als frei von Komplikationen. Erste warnende Meldungen zur möglichen höheren Inzidenz von venösen Thrombo-embolien erschienen zwischen 1992 und 1995 und diese wurden analog zur höheren Inzidenz von venösen Thrombo-embolien bei der Einnahme oraler Ovulationshemmer gehandelt. Das höhere Mammakarzinomrisiko wurde erstmals 1997 im Rahmen einer gross-angelegten Meta-analyse beschrieben. Es war allerdings erst die

Women's Health Initiative (WHI, 2002), welche erstmals auch in der breiten Öffentlichkeit auf grosses Interesse gestossen ist und den bis dahin ungebremsten Siegeszug der Hormonsubstitutionsbehandlung in der Menopause beendet hat. Die in der Laienpresse stark übertriebene Inzidenzsteigerung des Mammakarzinoms (plus 25 %) unter Einnahme einer Kombination von konjugierten Östrogenen (insbesondere Premarin (konjugierte equine Östrogene) in der klassischen Dosierung von 0.625 mg täglich) und Medroxyprogesteronazetat (2.5 mg) beruhte auf einer statistisch signifikanten Zunahme von 7 Krebsfällen bei insgesamt circa 15000 Frauen nach einer Behandlungsdauer von 4 Jahre. Die relative Abnahme der Brustkrebsinzidenz unter Einnahme einer östrogenen Monotherapie bei Frauen nach Hysterektomie blieb hingegen nahezu unbeachtet.

Nach der Veröffentlichung der WHI-Studien wurden schlagartig viel weniger Hormonpräparate verschrieben. In verschiedenen Regionen der Welt, auch in der Schweiz, wurden daraufhin signifikant weniger Fälle mit postmenopausalem Mammakarzinom beschrieben. Diese Abnahme wurde aber teilweise auch auf einer Abnahme der Anzahl durchgeführten Mammographien zurückgeführt.

Neben dem Rückgang der Behandlungszahlen mit Hormonsubstitution hat es eine Tendenz gegeben, die verwendeten Dosierungen zu reduzieren. Heute wird die Substitutionsbehandlung mit einer viel geringeren Dosis vorgenommen, für die bislang im Rahmen von Studien keine höhere Mammakarzinominzidenz verzeichnet werden konnte. Die Wirksamkeit dieser Vorgehensweise hinsichtlich der Osteoporosevorbeugung wurde bereits aufgezeigt. Zudem liess sich in neueren gross-angelegten Beobachtungsstudien nachweisen, dass insbesondere der Typ des verabreichten Gestagens eine Rolle für die Inzidenz des Mamma-Karzinoms spielt.

Bezüglich der auch in der WHI demonstrierten kardiovaskulären Risiken einer Hormonsubstitution hat eine Re-analyse der Daten zeigen können, dass die vermeintliche höhere Risiken auf eine zu spät durchgeführte Hormonsubstitution zurückzuführen waren. Eine rechtzeitig nach der Menopause eingeleitete Hormonsubstitution senkt hingegen das kardiovaskuläre Risiko nachhaltig („window of opportunity“).

Die Hormonsubstitution sollte heute nur noch bei gegebener Indikation (das klimakterische Syndrom) und unter Abwägung der Vor- und Nachteile einer Therapie eingesetzt werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosierung eingesetzt werden. Die Patientin soll auch darüber aufgeklärt werden, dass eine Hormonbehandlung nur dann wirksam ist, wenn sie tatsächlich eingenommen wird und dass das Therapiekonzept nach wie vor langfristig (über mehrere Jahre) angelegt ist. Allzu häufige Aussetzversuche sollten unterlassen werden, da diese eine negative Prägung verursachen können, welche ein späteres Absetzen der Therapie verunmöglichen kann. Die Richtlinien zur

Indikation und Durchführung einer Hormonsubstitution wurden von der Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG) veröffentlicht (www.meno-pause.ch).

Zu den Kontraindikationen für eine Hormonsubstitution zählen unklare vaginale Blutungen sowie eine unbehandelte Endometriumhyperplasie, hormonabhängige Tumoren in der Anamnese wie z.B. Mammakarzinom und Endometriumkarzinom, frühere venöse thrombo-embolische Erkrankungen wie tiefe Venenthrombose und Lungenembolie, sowie kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse bei unbehandelter arterieller Hypertonie.

Die Risiken einer Hormonsubstitution in der Menopause treffen nicht auf Frauen mit einem Klimakterium praecox zu. Es wird empfohlen, dass Frauen, bei denen die Menopause vor dem 45. Lebensjahr eintritt bis zum durchschnittlichen Menopausen-Alter (51. Lebensjahr) eine Hormonsubstitution erhalten.

Eine Hormonsubstitution setzt regelmässige Kontrolluntersuchungen, d.h. einmal jährlich, voraus. Im Rahmen dieser Kontrolluntersuchungen sollte die Gesundheitsanamnese wiederholt werden und die Lebensgewohnheiten erfragt werden. Eine Bestimmung des Blutdruckes, des Körpergewichtes und der Körperlänge sind ebenfalls unerlässlich. In zweijährigen Abständen sollte zudem eine Mammographie veranlasst werden. Massnahmen zur Bestimmung der Knochendichte, z.B. mittels DEXA, sind unter Anwendung einer Hormonsubstitution nicht erforderlich, jedoch sollte eine genügende Einnahme von Calcium (1000 bis 1500 mg täglich) sowie von Vitamin D (circa 800 bis 1200 Einheiten pro Tag) sichergestellt werden.

Unter diesen Bedingungen kann eine Hormonsubstitution weiterhin beibehalten werden. Allerdings sollte nach 5 Jahren regelmässig evaluiert werden, ob die Therapie weitergeführt werden soll- oder ein Auslassversuch durchgeführt werden soll. Wenn die Substitutionstherapie beendet werden soll, muss diese langsam und ausschleichend erfolgen. Die Patientin soll darauf hingewiesen werden, dass klimakterische Beschwerden dann erneut auftreten können.

Prof. Dr. Christian De Geyter

Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Frauenspital

Universität Basel

Prof. Martin Birkhäuser
Gartenstrasse 67
4052 Basel

Hormonbehandlung zur Geschlechtsanpassung bei Transsexualismus

1. Definition des Transsexualismus

Die erste Definition des Begriffes Transsexualismus geht auf Benjamin zurück, der 1953 dass Transsexualität sich durch die Überzeugung auszeichnet, dem andern Geschlecht anzugehören und eine Geschlechtsanpassung anzustreben. In dieser Beziehung ist der/die Transsexuelle dadurch charakterisiert, dass er/sie durch seinen(ihren) unerschütterlichen Glauben, zum andern Geschlecht zu gehören, die extremste Form einer Geschlechts-Identitäts-Störung, die unabhängig von allen anatomischen Gegebenheiten fest steht. Transsexualität ist somit in totaler Dysharmonie mit der körperlichen Realität, die mit allen Mitteln, hormonellen und chirurgischen, geändert werden muss.

. Transsexualismus wurde 1980 in die „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“, Ausgabe III, als besondere nosologische Kategorie („gender dysphoria syndrome“) aufgenommen. Transsexualismus wurde aber aus der DSM-IV als eigene Diagnose wieder entfernt und in die Gruppe der Störungen der Sexuellen Identität eingegliedert. Somit hielt DSM-IV die Sicht nicht mehr aufrecht, dass Transsexuelle sich von andern Menschen mit Gender Dysphorie prinzipiell unterscheiden. Somit sind heute in DSM-IV höchst unterschiedliche Fälle zusammengefasst.

2. Häufigkeit

Die Angaben zur Prävalenz schwanken in Funktion der Region und des Landes. Zum Beispiel betrug die geschätzte Prävalenz des Transsexualismus in den USA Ende der 1960-er Jahre nur 1:100 000 Männer und 1:400 000 Frauen, währenddem sie in Schweden mit 1:37 000 Männern und 1:103 000 Frauen deutlich höher lag. Spätere Studien in England (1:34 000 Männer und 1:108 000 Frauen), in Australien (1:24 000 Männer und 1:150 000 Frauen) und in Deutschland (1:42 000 Männer und 1:104 000 Frauen) zeigten relativ konstante Zahlen. Nach DSM-IV wurde ein mittlerer Wert von einer Prävalenz von 1:30 000 Mann-zu-Frau und 1:100 000 Frau-zu-Mann Transsexuellen ermittelt.

3. Diagnose

Entscheidend vor Beginn einer gegengeschlechtlichen Therapie ist die korrekte Diagnose: sie entscheidet weitgehend über den Langzeiterfolg oder -misserfolg der Therapie.

Differentialdiagnosen

- Transvestismus. Transvestismus bedeutet das Tragen von Kleidung des anderen Geschlechts, was zu einer sexuellen Erregung führen kann, aber nicht mit einer echten Transsexualität verwechselt werden darf. Die meisten Transvestiten sehen sich und verhalten sich als Heterosexuelle und wünschen keine operative Geschlechtsanpassung und in der Regel keine gegengeschlechtliche Hormontherapie. Transvestitismus ist bei Männern viel häufiger als bei Frauen.
- Intersexualität. Bei der Intersexualität handelt es sich um eine Störung der sexuellen Differenzierung, bei der sich innere und äussere Geschlechtsorgane mehr oder weniger stark im Widerspruch zum chromosomalen Geschlecht entwickeln. In diese Gruppe gehören Frauen (46,XX) mit klassischem adrenogenitalen Syndrom resp. Frauen (46,XY) bei inkompletter Androgenresistenz (sog. testikuläre Feminisierung, „Hairless Women“)
- Homosexualität
- Persönlichkeitsstörungen, schwere Charakterneurosen
- Adoleszenten-Konflikte
- Psychosen
- Paraphilie (deviant sex behaviour)
- kulturell induzierte Geschlechtsdysphorie

4. Behandlung: Allgemeines

Optimal durchläuft der transsexuelle Patient nach einer parallelen psychiatrischen und endokrinologischen Diagnostik folgende Behandlungsstufen:

- Stufe 1: Alltagstest – Psychotherapeutische Begleitung
- Stufe 2: gegengeschlechtliche Hormonbehandlung, Alltagstest.

In der Schweiz erhält hier der Patient einen gegengeschlechtlichen Vornamen sowie (in den meisten Kantonen) einen provisorischen Ausweis

- Stufe 3: geschlechtsangleichende Operation(en) –
 - Stufe 4: rechtliche Namens-/Geschlechtsänderung. Lebenslange Hormonbehandlung.
- Rechtlich gesehen erfordert eine abgeschlossene Geschlechtsanpassung eine Änderung des Geschlechtes und des Namens (Personenstand) im Zivilstandsregister. Laut Gerichtsbeschluss des Bezirksgerichts St.Gallen vom 26.11.1996 ist eine vorbestehende Ehe weiterhin gültig, da das Erfordernis der nicht gleichen Geschlechtszugehörigkeit - ansonsten Nichtehe vorläge - nur zum Zeitpunkt der Eheschliessung bestehen muss.

Allerdings stimmt heute vor allem zu Beginn oft die Reihenfolge nicht: gegengeschlechtliche Hormone sind auf dem „Graumarkt“ leicht zu erhalten!

5. Die Praxis der hormonellen gegengeschlechtlichen Behandlung

5.1. praeoperative hormonelle Behandlung: allgemeines

Voraussetzungen:

1. 2 unabhängige positive Gutachten, welche eine echte Transsexualität bestätigen
2. Der Patient/die Patientin muss über die realen Möglichkeiten/Chancen einer Behandlung mit Oestrogenen resp. Androgenen informiert sein

- langwieriger Prozess
 - die gegengeschlechtlichen sekundäre Geschlechtsmerkmale sind ausgebildete und können hormonell allein nicht rückgängig gemacht werden (bei Mann-zu-Frau deutlich das grössere Problem!)
3. Mann-zu-Frau: Der Pat muss über Risiken informiert sein, vor allem:
Bei Behandlung mit Oestrogenen (Mann-zu-Frau)
- Thrombose-/Embolie-Risiko
 - Risiko bei Gabe einer Pille massiv erhöht bei Rauchern
 - Thrombose/Lungenembolie
 - Herzkreislauf
 - Cerebro-vaskuläre Insulte
4. Frau-zu-Mann: die Patientin muss wissen:
- Skelett bleibt weiblich
 - fehlende männliche Geschlechtsmerkmale (Penis) können hormonell nicht „nachgeholt“ werden
 - die Pat. durchläuft eine „komprimierte“ männliche Pubertät mit all ihren Problemen
 - Pat über Risiken des neuen Geschlechtes informiert, vor allem:
 - Uebergang in männliches kardio-vaskuläres Risiko
 - Zyklusstörungen zu Beginn
5. Der Pat muss vor „Selbstmedikation“ mit Dosissteigerung gewarnt sein

5.2. praeoperative hormonelle Behandlung: allgemeines

Ziele der präoperativen Behandlung

1. Abschwächung des männlichen resp. weiblichen Phaenotyps
2. Ausbildung männlicher resp. weiblicher sek. Geschlechtsmerkmale
3. Abschwächung/Unterdrückung der Libido (meist erwünscht)

Dazu sind folgende Punkte zu erfüllen:

1. Die Therapie muss (vor allem beim Manne) suppressiv sein, um die testikuläre Androgen- resp. ovarielle Oestrogen-Produktion auszuschalten.
2. Beim Manne sollte die Therapie eine anti-androgene Potenz haben
3. Das Nebenwirkungs-Risiko muss im Verhältnis zum erwarteten Nutzen stehen.
4. Kontraindikationen beim Manne: wie bei der kombinierten kontrazeptiven Pille.
Vor allem zu beachten:
Thrombophilie (Familien- und persönliche Anamnese)

Ziele der postoperativen Behandlung

1. Betonung weiblicher resp. männlicher sek. Geschlechtsmerkmale
2. Ermöglichen der Libido (meist erwünscht)
3. Osteoporose-Praevention

Dazu sind folgende Punkte zu erfüllen:

1. Die Therapie muss substitutiv sein, um die fehlenden gonadalen Steroide zu ersetzen.
2. Die Therapie sollte beim Mann-zu-Frau Pat. (meist) noch eine anti-androgene Potenz haben

3. Das Nebenwirkungs-Risiko muss im Verhältnis zum erwarteten Nutzen stehen.
4. Kontraindikationen beim der Mann-zu-Frau Pat: wie bei Hormonersatztherapie
Vor allem zu beachten: Thrombophilie (Familien- und persönliche Anamnese)
5. Kontraindikationen beim Frau-zu-Mann-Pat: wie bei Hormonersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus

5.3. Praktisches Vorgehen bei der Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen:

1. 1. Mann-zu Frau praeoperativ

Basis-Therapie = „Pille“

Erste Wahl: Diane 35[®] oder Generica (35 ug EE + 2 mg Cyproteron-Acetat)

Zusatztherapien:

Zusätzlich zu Diane 35[®]: 50 – 200 mg/Tag Cyproteron-Acetat per os
(Androcur[®])

Alternative: Spironolactone 50-100 mg/Tag

Bei starkem Bartwuchs:

Einsatz von einem 5-alpha-Reduktase-Blocker, z.Bsp. Proscar[®] 5 – 20
mg/Tag per os

1.2. Mann-zu-Frau postoperativ

Wechsel auf natürliches 17-beta-Oestradiol!

Basis-Therapie: zu Beginn

- 2-4 mg 17-beta-Oestradiol (Progynova[®], Estrofem[®]) per os/Tag
oder
- 50 – 200 ug 17-beta-Oestradiol transdermal/Tag

Langzeitdosis: „so niedrig wie nötig“

Zusatztherapien:

Zu Beginn:

- 10 – 100 mg per os/Tag Cyproteron-Acetat (Androcur[®])
- Bei starkem Bartwuchs:
Einsatz von (zusätzlich) einem 5-alpha-Reduktase-Blocker,
z.Bsp. Proscar[®] 5 – 20 mg per os/Tag

2.1. Frau zu Mann praeoperativ

In der Schweiz sind nur wenige Androgen-Praeparate auf dem Markt erhältlich.
Therapie einschleichen!

Basis-Therapie:

Testosteron-Undecylat per os (Andriol[®], 120-160mg/Tag;

40mg Andriol[®] entspricht 25,2 mg Testosteron)

Testosteron-Enantat i.m. (z.Bsp. Testoviron Depot[®] à 250mg

alle 3-4 Wochen, entspr. 178mg Testosteron)

Testosteron transdermal (Androderm[®], 1 Pflaster = 12,2 mg

Testosteron oder 2,5mg / Stunde):

2 – 3 Systeme (Pflaster) täglich

Nach Stabilisierung: Uebergang auf Langwirksames Depotpräparat:

Testosteron Undecanoat, 1000mg i.m. alle 10-14 Wochen
(Nebido[®])

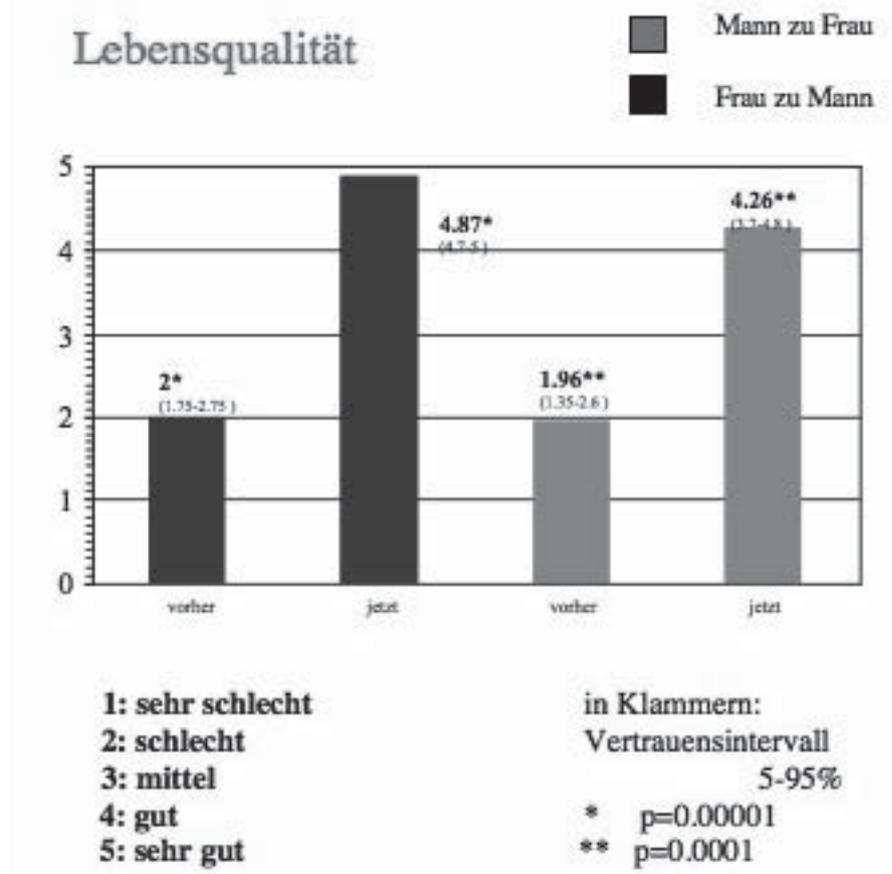
Zusatztherapien:

Eventuell Hoden-Prothese in Unterhosen einlegen

2.2. Frau zu Mann postoperativ

In der Regel: Fortführen der Gabe eines langwirksamen Depotpräparats:

Testosteron Undecanoat, 1000mg i.m. alle 10-14 Wochen (Nebido®)

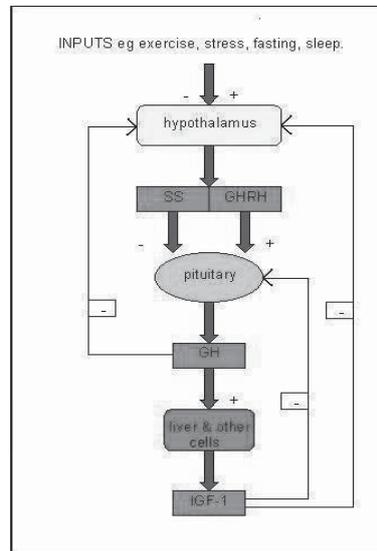
6. Resultate: Bei Frau-zu-Mann besser als bei Mann-zu-Frau**Kontrollen, Langzeitrisiken:**

Die weiteren Kontrollen folgen dem Muster des weiblichen resp. des männlichen Hypogonadismus. Zusätzlich braucht es in der Regel eine langfristige, unterschiedlich intensive psychiatrische Begleitung. Solide Langzeitdaten hinsichtlich Morbidität und Mortalität liegen heute nicht vor, doch scheint der Nutzen angesichts des hohen Leidensdruckes über die Risiken zu überwiegen.

Wachstumshormonersatz-Therapie beim Erwachsenen

Physiologie und Wirkung von Wachstumshormon (WH)

Die wichtigsten beteiligten endokrinen Organe und Hormone der Sekretionsregulation von WH sind in Figur 1 zusammengestellt.



GH = growth hormone = WH, pituitary = Hypophyse, SS = Somatostatin; GHRH = Growth hormone releasing hormone; IGF-1 = Insulin-like growth factor-1

WH wird in der Hypophyse unter dem regulatorischen Einfluss des Hypothalamus sezerniert. Dabei ist die Summe der Wirkungen der beiden hypothalamischen Hormone Somatostatin (inhibierend) und GHRH (growth hormone releasing hormone; stimulierend) entscheidend. Seit einigen Jahren ist auch bekannt, dass Ghrelin, ein Hormon, das im Magen produziert wird, die WH-Sekretion steigern kann – neben der wahrscheinlich wichtigeren Wirkung der Appetitsteigerung. Zusätzlich modulieren verschiedenen Stoffwechselprodukte (z.B. Glucose) und neurogene Einflüsse die hypophysäre WH-Sekretion. Das WH erreicht die peripheren Organe und führt dort zur entsprechenden Wirkung, teils direkt oder teils über den sogenannten Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), welcher unter der Stimulation von WH sezerniert wird. Das zirkulierende IGF-1 stammt zum grössten Teil aus der Leber, wird aber auch auto-/parakrin direkt in den Zielorganen der WH-Wirkung (z.B. Muskel) gebildet. Die Rolle des negativen Feedbacks auf den Hypothalamus und die Hypophyse wird durch IGF-1 (und WH) wahrgenommen.

WH wird – wie der Name sagt – vor allem in der Pädiatrie bei WH-Mangel eingesetzt. Die Indikation zur Therapie und die Monitorisierung derselben basiert dabei auf klaren klinischen Befunden (Wachstumsgeschwindigkeit, Perzentilen-Kurve). Im Erwachsenenalter sind die klinischen Befunde weniger spezifisch. Die Diagnose basiert deshalb im Wesentlichen auf dem labormässigen Nachweis eines schweren WH-Mangels.

Stoffwechselfähig ist „Wachstum“ ein extremes Beispiel des Anabolismus: Neben dem Knochenwachstum muss die Muskelmasse erhöht werden. Dazu wird Energie benötigt, welche aus möglichst energiereichem Substrat stammen sollte. Dieses Substrat ist das Fettgewebe, da bekanntlich 1g Fett etwa 9 kcal Energie ergibt, hingegen ergibt die

Verbrennung von 1g Kohlehydrat oder Eiweiss lediglich gut 4 kcal. Aus diesen Überlegungen können die stoffwechselfässigen Hauptwirkungen des WHs abgeleitet werden: Bezüglich Eiweissmetabolismus wirkt es aufbauend, bezüglich Fett-Stoffwechsels abbauend. In Bezug auf den Kohlenhydratmetabolismus kommt es durch die WH-Wirkung zu einer Erhöhung der Insulin-Resistenz. Dieses Phänomen kennt man von den Patienten mit WH-Überschuss bei einem WH-produzierenden Hypophysenadenom (Akromegalie). Nicht selten präsentieren sich diese Patienten mit einem Diabetes mellitus. Zusätzlich kommt dem WH eine wichtige Funktion beim Aufbau der Knochensubstanz zu („Peak Bone Mass“ = maximal erreichte Knochendichte im Leben, meist im Alter von 23-25 erreicht).

Auch wenn die WH-Sekretion mit zunehmendem Alter abnimmt und wahrscheinlich nicht mehr ganz so wichtig ist, behält das WH beim Erwachsenen seine Funktion im intermediären Stoffwechsel und hat – besonders im jungen Erwachsenenalter – eine Funktion bei der Etablierung der „Peak Bone Mass“.

Geschichte der WH-Ersatz-Therapie beim Erwachsenen

Die limitierte Verfügbarkeit von WH im letzten Jahrhundert (Extraktion von WH aus Hypophysen, Risiko von übertragbaren Krankheiten wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) verhinderte einen weit verbreiteten Gebrauch von WH im Erwachsenenalter. Mit der Verfügbarkeit von rekombinanten WH in den 80-er Jahren des letzten Jahrhunderts änderte sich dies. Unterstützt wurde die mögliche Funktion von WH im Erwachsenenalter durch einzelne Fallbeschreibungen. Eine davon schildert einen 35-jährigen Patienten mit Hypophysen-Insuffizienz, welcher nach WH-Ersatz-Therapie über verbesserte psychische und physische Leistungsfähigkeit berichtete. Verbesserte Verfügbarkeit von WH, und die vorgenannten Fallbeschreibungen führten dazu, dass die WH-Ersatz-Therapie beim Erwachsenen mit Placebo-kontrollierte Studien untersucht wurde.

Die Resultate der ersten Placebo-kontrollierten Studien mit WH-Ersatz-Therapie erschienen 1989. Die eine im New England Journal of Medicine, die andere im Lancet. Beide Studien wurden mit Patienten* mit Hypophysen-Insuffizienz und schwerem WH-Mangel durchgeführt. Da die Resultate dieser Studien nach wie vor Gültigkeit haben und die wesentlichen klinischen Befunde untersucht wurden, gehe ich kurz auf diese zwei Studien ein.

Die erste Studie stammt aus England (Erstautor war allerdings ein Schweizer), die zweite aus Dänemark. In beiden Studien wurden gut 20 Patienten behandelt. Die erste Studie beobachtete als Hauptresultat eine Zunahme von Muskelmasse (2-4 kg) und eine Abnahme von Fettmasse (2-4kg), so dass das Körpergewicht insgesamt unverändert blieb. Laborchemisch war die WH-induzierte Reduktion der LDL-Cholesterin-Konzentration besonders auffällig. Da die WH-Ersatz-Therapie offenbar gewissen Veränderungen des zunehmendem Alters entgegen wirken konnte (z.B. ist der Alterungsprozess mit einer Erhöhung der Fettmasse, einer Verminderung der Muskelmasse und einer Erhöhung der LDL-Cholesterin-Konzentration vergesellschaftet), wurde und wird diese Therapie im Bereich des sog. „Anti-Aging“ verbreitet eingesetzt; natürlich bei Patienten ohne hypophysäre Vorerkrankung und ohne dokumentierten schweren WH-Mangel. Die zweite Studie dokumentierte neben den Veränderungen der Körperzusammensetzung insbesondere eine Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit nach WH-Ersatz-Therapie. Aufgrund dieser Resultate, die in der Folge mehrfach bestätigt wurden, ist es nicht erstaunlich, dass WH neben der Verwendung im Anti-Aging-Sektor, auch für die Doping-Szene wichtig wurde (und immer noch ist).

Anfangs dieses Jahrzehnts erschien dann wiederum im Lancet eine epidemiologische Studie, welche zeigte, dass Patienten mit Hypophysen-Insuffizienz einer erhöhten kardio- und cerebrovaskulären Mortalität ausgesetzt sind. Da zum Zeitpunkt dieser Analyse nur eine Minderheit der eingeschlossenen Patienten mit WH therapiert wurde, wurde spekuliert, dass der WH-Mangel ein möglicher Grund für die erhöhte Sterblichkeit dieser Patienten sein könnte. Prospektive Daten, welche dies bestätigen, gibt es allerdings bis heute nicht.

Die Zusammenfassung aller durchgeführten Studien im Bereich WH-Mangel würde den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen. Ich begnüge mich deshalb im Folgenden auf die praktischen Aspekte der WH-Ersatz-Therapie bei Erwachsenen.

Welcher Patient* ist geeignet für eine WH-Ersatz-Therapie?

Der typische Patient mit WH-Mangel hat eine Operation und/oder eine Bestrahlung wegen eines meist benignen Hypophysenprozess (am häufigsten Adenom) hinter sich. Der WH-Mangel ist demnach im Erwachsenenalter aufgetreten, in der Literatur auch als AO = adulthood-onset beschrieben. Im Gegensatz dazu wird der WH-Mangel, welcher im Kindesalter auftritt und im Erwachsenenalter persistiert, als CO = childhood-onset bezeichnet. Die anderen möglicherweise defizienten Hormonachsen der Hypophyse (thyreotrope, corticotrope und gonadotrope) sind, wenn indiziert, bereits mit der entsprechenden Ersatz-Therapie behandelt. Die klinischen Befunde der erwachsenen Patienten mit WH-Mangel sind unspezifisch und in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Klinik	WH-Mangel	WH-Ersatz-Therapie
Symptome	Verminderte Muskelmasse	Erhöhung der Muskelmasse um 2-4 kg
	Erhöhte (viszeral betonte) Fettmasse	Verminderung der Fettmasse um 2-4 kg
	Verminderte Leistungstoleranz, Vitalität	Verbesserung
	psychische Labilität, Depression	Stabilisierung
Zeichen	Übergewicht (BMI 25 – 30 kg/m ²)	Körpergewicht bleibt unverändert
	Verminderte Kraft und physische Leistung	Verbesserung um 5-10%
	Dünne, trockene Haut, schwierige Venenpunktion	Feuchte Haut, Venen sichtbar
	Arterielle Hypertonie und Diabetes selten	Diabetes kann auftreten (selten), Verminderung des diast. BDs
Labor	Tief oder tief normale IGF-1 Konzentration, pathologischer Stimulations-Test	IGF-1 Konzentration in der (altersabhängigen) Norm Glucose-Erhöhung (üblicherweise im Normbereich)
	LDL-Cholesterin betonte Dyslipidämie	Reduktion von LDL-Cholesterin um ca. 10-15%
Knochendichte	(leicht) verminderte Knochendichte	Erhöhung der Knochendichte

Da die WH-Sekretion pulsatil und vor allem nachts erfolgt und das Überschneiden von pathologisch tiefen IGF-Werten mit Normwerten der Regelfall darstellt, muss die Diagnose des WH-Mangels im Allgemeinen mit einem standardisierten Stimulationstest der Hypophyse

erfolgen. Die dazu verwendeten Protokolle sind sehr verschieden, so dass der Überblick schwer fällt. Die am besten dokumentierten Stimulationstests sind der sogenannte Insulin-Toleranz-Test oder die kombinierte Verabreichung von GHRH mit Arginin. Diese Stimulationstests sollten im Allgemeinen in einer Institution mit entsprechender Infrastruktur durchgeführt werden.

Die Krankenkassen vergüten die WH-Ersatz-Therapie nur nach Nachweis eines schweren Mangels. Ein entsprechendes Gesuch muss durch einen Endokrinologen* an den Vertrauensarzt der Krankenkasse gestellt werden.

Persönlich therapiere ich nur Patienten mit möglichen Symptomen oder Zeichen eines WH-Mangels. Zusätzlich stelle ich zunächst eine begrenzte Therapie Dauer in Aussicht (ca. 3 Monate zur Eintitrierung der Dosis, 3 Monate im Steady State), damit nach Abschluss dieser Zeit aufgrund der subjektiven und objektiven Befunde entschieden werden kann, ob die Therapie fortgesetzt werden soll.

Welcher Wirkung/Benefit kann durch die WH-Ersatz-Therapie erwartet werden?

Die wichtigsten WH-Wirkungen sind in Tabelle 1 angeführt. Die am Häufigsten beobachtete Verbesserung betrifft die körperliche Leistungsfähigkeit und die psychischen Symptome.

Aus nicht ganz geklärten Gründen scheinen Männer besser auf diese Therapie anzusprechen, möglicherweise auch, weil sie bei intakter Hypophyse weniger WH sezernieren als Frauen und deswegen auch niedrigere WH-Dosen benötigen.

Ein Spezialfall der WH-Therapie betrifft die sogenannte „Transitions-Phase“. Diese Periode beinhaltet die Zeit nach Abschluss des Wachstums (16. – 18. Lebensjahr) bis ins frühe Erwachsenenalter (d.h. 18. – 23. Lebensjahr). Falls ein Kind einen WH-Mangel aufweist und therapiert wird (also ein CO-WH-Mangel), muss eine Re-Evaluation der WH-Achse nach Erreichen der Zielgrösse respektive nach Abschluss der Pubertät erfolgen. Falls keine anatomischen Veränderungen im Bereiche Hypothalamus/Hypophyse vorliegen, erholt sich die WH-Achse nämlich häufig und eine weitere Therapie im Erwachsenenalter erübrigt sich. Falls jedoch ein WH-Mangel persistiert, sollte zum sicheren Aufbau der „Peak bone mass“ die WH-Therapie mindestens bis zum 23-25. Lebensjahr beibehalten werden. Danach kann nach denselben Prinzipien behandelt werden wie bei einem Patienten mit AO-WH-Mangel.

Anzumerken bleibt, dass diese Therapie nur parenteral erfolgen kann. Der Patient injiziert sich einmal abends mittels Pen die vorgeschriebene Dosis. Die Instruktion und die Durchführung ist meistens problemlos.

Welche Risiken hat die WH-Ersatz-Therapie?

Im Falle einer reinen Ersatz-Therapie wird diese Therapie sehr gut vertragen. Häufigste Nebenwirkung ist eine meist transitorische Wasser-Retention, oft sicht- und spürbar an den Knöcheln. Falls diese Retention im Gelenkbereich stattfindet, können gewisse Arthralgien auftreten, im Bereiche des Handgelenkes kann einmal ein CTS symptomatisch werden. Daneben kann sich (selten) eine diabetische Stoffwechsellage manifestieren. Schwere Nebenwirkungen wie eine Retinopathie, eine benigne intrazerebrale Hypertension oder eine Gynäkomastie mit Galaktorrhoe sind absolute Raritäten, welche ich persönlich noch nie erlebt habe.

Die wichtigste Frage betrifft jedoch die mögliche Wirkung von WH, einerseits auf das Auftreten von Neoplasien (IGF-1 ist ein Wachstumsfaktor) und andererseits auf ein Rezidiv resp. Wachstum eines (Rest)-Adenoms der Hypophyse. Die Datenlage aus dem größten Post-Marketing Register (KIMS-Daten von Pfizer) geben für beide möglichen Nebenwirkungen jedoch (bis jetzt) Entwarnung. Eine aktive Neoplasie bleibt aber eine absolute Kontraindikation.

Welches Therapie-Regime sollte gewählt werden und welche Parameter sollten monitorisiert werden?

Die WH-Ersatz-Therapie ist einfach, sollte aber von einem Endokrinologen initiiert werden. Dabei wird die Dosis eintitriert mit ca. monatlichen Kontrollen. Neben den üblichen klinischen Parametern sollte der max. Bauchumfang („Waist“) regelmäßig gemessen werden, da vor allem bei Männern der Bauchumfang signifikant abnehmen kann (als Zeichen einer Verminderung der viszeralen Fettmasse). Labormässig sollte vor Therapiebeginn Glucose, Lipidprofil, IGF-1 und - sofern nicht substituiert - Cortisol und Schilddrüsenhormone bestimmt werden. Während der Eintitrierung sollte regelmäßig IGF-1 und Glucose bestimmt werden, damit es nicht zu einer Überdosis an WH kommt resp. eine diabetische Stoffwechsellage frühzeitig entdeckt wird. Nach Erreichen eines Steady State (ca. nach 6 Monaten) sollten die zu Beginn durchgeführten Blutbestimmungen wiederholt werden, um abzuschätzen, wie wirksam das WH in Bezug auf die LDL-Cholesterin Senkung war und um etwaige Interaktionen mit der Schilddrüsen- und corticotropen Achse auszuschließen.

Zusammenfassung

- **Patienten mit schwerem WH-Mangel und Symptomen qualifizieren für eine WH-Ersatz-Therapie**
- **Der Endokrinologe* sollte die Diagnose stellen und die Therapie einleiten**
- **Eine Kostengutsprache muss durch einen Endokrinologen* bei der Krankenkasse eingereicht werden**
- **Die WH-Ersatz-Therapie wird mittels sc. Injektion (Pen) durch den Patienten* selbst durchgeführt**
- **Die Therapie ist, falls richtig dosiert, sehr gut verträglich**
- **Bis jetzt ist keine Erhöhung des Risikos für Neoplasien/Rezidivadenome bekannt.**
- **Es gibt keine gesicherte Evidenz, dass WH-Ersatz-Therapie einen Effekt auf die Mortalität hat.**
- **Das Monitoring der WH Ersatz-Therapie ist einfach und kann durch einen Endokrinologen in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt* erfolgen**

*Übersichtshalber wird nur die männliche Form in diesem Artikel angeführt.

Für die kritische Durchsicht dieses Artikels danke ich herzlich Frau Dr. R. Sahli, OAe, Endokrinologie, Inselspital Bern.

Literatur (nur die wichtigsten Arbeiten, Rest beim Autor)

- Salomon, F., R. C. Cuneo, et al. (1989). "The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency." *N Engl J Med* 321(26): 1797-803.
- Jorgensen, J. O., S. A. Pedersen, et al. (1989). "Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults." *Lancet* 1(8649): 1221-5.
- Christ, E. R., P. V. Carroll, et al. (1997). "The consequences of growth hormone deficiency in adulthood, and the effects of growth hormone replacement." *Schweiz Med Wochenschr* 127(35): 1440-9.

Hypokalzämie und Hypoparathyroidismus

Pathophysiologie und Differentialdiagnosen

Eine Hypokalzämie kann durch vermehrten Verlust von Kalzium aus der Zirkulation (Verlust über die Niere, Ablagerung im Gewebe, vermehrte Protein- oder Komplexbindung) oder verminderte Aufnahme von Kalzium in die Zirkulation (intestinale Malabsorption, verminderter Knochenabbau) zustande kommen.

Die Ätiologien der Hypocalcämie können weitläufig eingeteilt werden in solche, in denen das Parathormon oder Vitamin D vermindert produziert wird oder erniedrigt ist, Parathormon- oder Vitamin D-Resistenz, oder verschiedenes (siehe Tab.1).

Wie bei der Hyperkalzämie gibt auch hier der Parathormonserumspiegel eine wichtige Unterscheidungsgrundlage: Ist dieser niedrig, so liegt meist ein Hypoparathyreodismus vor, dieser ist am häufigsten erworben (postoperativ), kann aber auch idiopathisch (nach autoimmunem Untergang der Nebenschilddrüsen) oder sehr selten angeboren (fehlende Organanlage) sein. Auch bei Hypomagnesiämie kommt es zum einem Abfall der PTH-Spiegel, da für die Sekretion des Hormons Magnesium benötigt wird. Die Hypomagnesiämie interferiert auch mit der Parathormonwirkung in den Zielorganen Knochen und Niere. Auch die Hypermagnesiämie kann zu einer Hypocalcämie und inadäquat niedrigen Parathormonwerten führen. Die Hypermagnesiämie aktiviert den Calcium-sensing-Rezeptor der Nebenschilddrüse und supprimiert damit direkt die Parathormonsekretion.

Hypokalzämie bei hohen PTH-Spiegeln kommt vor bei Vitamin D-Mangel (Osteomalazie, Rachitis), Malabsorption, unter Antiepileptika-Therapie, bei chronischer Niereninsuffizienz (sekundärer Hyperparathyreoidismus), Pseudohypoparathyreoidismus (genetisch bedingte Endorganresistenz gegenüber PTH) und unter Bisphosphonattherapie (vermehrter Kalziumeinbau in die Knochen).

Zur Hypokalzämie kann es außerdem durch Citratvergiftung bei massiver Bluttransfusion sowie durch Gewebsequestion von Kalzium bei Rhabdomyolyse, Pankreatitis, Tumorlyse und osteoblastischen Metastasen kommen.

Symptome

Patienten mit einer Hypocalcämie können entweder beschwerdefrei sein oder verschiedenste Symptome aufweisen, je nachdem wie ausgeprägt die Hypocalcämie ist und wie lange sie schon besteht (siehe Tab. 2). Eine chronische Hypocalcämie kann, auch wenn die Spiegel recht niedrig sind, noch asymptomatisch sein.

Zeichen der akuten Hypokalzämie sind einerseits Parästhesien perioral und an den Akren, andererseits die Tetanie. Der tetanische Anfall ist durch schmerzhaft tonische Kontraktionen der quergestreiften und der glatten Muskulatur geprägt, die Hände verkrampfen häufig in einer charakteristischen „Pfötchenstellung“. Durch Krämpfe in der Muskulatur von Gallenwegen, Magen, Darm und Harnblase leiden die Betroffenen unter Bauchschmerzen, Durchfällen und Harndrang. Es kann auch zu zerebralen Krampfanfällen und extrapyramidalen Symptomen kommen.

Im Anfallsintervall besteht eine latente (provozierbare) Tetanie mit Allgemeinbeschwerden (Müdigkeit, Tachykardie, Erbrechen, Parästhesien, Bauchkrämpfe) und durch Provokation auslösbaren tetanischen Zeichen (Chvostek-Fazialisphänomen, Lust-Fibularisphänomen, Trousseau-Zeichen).

Nicht jeder tetanische Anfall ist durch eine Hypokalzämie ausgelöst! Bei Alkalose kann es durch Verminderung des ionisierten Kalziums auch bei Normokalzämie zu einer funktionellen Hypokalzämie mit tetanischen Symptomen kommen. Häufige Beispiele sind die respiratorische Alkalose durch Hyperventilation oder die metabolische Alkalose durch exzessives Erbrechen.

Bei jahrelang unerkannter, chronischer Hypokalzämie kann es zu Organschäden durch paradoxe Verkalkungen kommen. Dazu zählen die tetanische Katarakt der Linse und Verkalkungen der Basalganglien mit extrapyramidalen Symptomen. Das Haar der Patienten ist grob und brüchig, sie

klagen über Alopezie und brüchige Nägel. Bei Kindern mit unbehandeltem Hypoparathyreoidismus kommt es zu Minderwuchs, Zahnhypoplasie und Zahnschmelzdefekten.

Diagnostik.

Zur Abklärung der zugrundeliegenden Ursache sollten im Serum Kalzium, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, Parathormon und 25-OH-Vitamin D und bei Niereninsuffizienz das 1,25(OH)₂-Vitamin D bestimmt werden.

Bei V.a. Malabsorption weitere gastroenterologische Abklärung.

Im EKG kann eine Verlängerung der QT-Zeit auffallen.

Therapie

Ziel der Behandlung ist es, das Serumcalcium so weit wie möglich zu normalisieren und damit die Beschwerden zu lindern und andererseits bei Vorhandensein einer Osteomalazie auch die Mineralisation des Knochens wieder zu korrigieren. Bei der Behandlung gilt es aber zu beachten, dass es nicht zu einer Hypercalciurie (Urincalcium >6 mmol/24 Std), einer Nierenfunktionsstörung, Nierensteine oder Nephrocalcinose kommt.

In der Regel werden Calcium-Supplemente in der Dosis von 500-1000 2-3 x täglich eingesetzt und gleichzeitig auch eine Vitamin D-Supplementation. Bei einer intakten Nierenfunktion kann das „gewöhnliche“ Vitamin D in einer Dosierung von 25-50'000 E täglich genügen. Sollte der Hypoparathyreoidismus damit nicht zu korrigieren sein, wird der aktive Vitamin D-Metabolit Calcitriol in einer Dosierung von 0.25-0.5 µg, 1-2 x täglich, eingesetzt. Der aktive Vitamin D-Metabolit zeigt einen raschen Wirkungseintritt und hat eine Wirkungshalbwertszeit von 1-3 Tagen, lässt sich also kurzfristig anpassen (siehe Tab. 3). Bei Patienten, die eine Hypercalciurie unter dieser Behandlung entwickeln, und wenn das Erreichen einer normalen Serumcalcium-Konzentration schwierig ist, können auch Thiazid-Diuretika eingesetzt werden, welche die Rückresorption des Calciums in der Niere fördern.

Neuere Untersuchungen weisen auch daraufhin, dass beim Hypoparathyroidismus eine Behandlung mit Teriparatide (PTH1-34) oder PTH1-84 zu einer Normalisierung der Calciumspiegel führen kann.

Die Therapie der hypokalzämischen Tetanie besteht in der langsamen intravenösen Injektion von 40 ml 10%ige (0,23mmol/l) Calciumgluconatlösung .

Bei der Hyperventilationstetanie wird der Patient beruhigt und dazu angehalten, in einen Plastikbeutel rückzuatmen. Nur bei schweren Anfällen ist die i. v.-Gabe von Kalzium indiziert.

Prof.Dr.med.Marius Kraenzlin
Endokrinologische Praxis & Labor
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
Tel.+41 61 264 97 97
Fax +41 61 264 97 96
e-mail: marius.kraenzlin@unibas.ch

Tabelle 1:**Inadäquate Parathormon-Produktion**

Hypoparathyreoidismus

- Parathormon-Gen-Mutationen (autosomal rezessiv oder autosomal dominant)
- x-linked Hypoparathyreoidismus
- Nebenschilddrüse-Agenesie
- Postchirurgisch
- Autoimmun
 - isoliert
 - polyglandulär
 - Antikörper gegen Calcium-sensing Rezeptor
- St.n. Bestrahlung der Halsregion
- Sekundär bei infiltrativen Prozessen
 - Eisenüberladung (Hämochromatose)
 - Wilson-Erkrankung
- Magnesiummangel oder Magnesiumexzess

Seltene Syndrome mit Komponente eines Hypoparathyreoidismus (z.B. di George-Syndrom u.a.).

Inadäquate Vitamin D-Produktion

Vitamin D-Mangel

- Nutritiv oder bei mangelnder Sonnen-Exposition
- Malabsorption
- Lebererkrankungen
- Chronische Nieren-Insuffizienz

Parathormon-Resistenz

- Pseudo-Hypoparathyreoidismus
- Magnesiummangel

Vitamin D-Resistenz

- Pseudo-Vitamin D-Mangel, Rachitis (VDDR Typ1)
- Vitamin D-resistente Rachitis (VDDR Typ2)

Verschiedene Ursachen

- Hyperphosphatämie (z.B. bei Niereninsuffizienz)
- intravenöse Bisphosphonat-Behandlung
- „hungry bone syndrom“ im Anschluss an Parathyreoidektomie
- osteoblastische Knochenmetastasen
- akute Pankreatitis
- Rhabdomyolyse
-

Tabelle 2:**Symptome einer Hypocalcämie**

Parästhesien perioral und akral

Verstärkte neuromuskuläre Erregbarkeit

- Tetanie
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche
- Abdominalkrämpfe

Laryngospasmus oder Bronchospasmus

ZNS-Funktionsstörungen

- epileptische Anfälle
- Verwirrung
- Papillenödem / Pseudotumor cerebri
- Depression
- Koma

Allgemeine Ermüdbarkeit

Katarakt

Herz-Insuffizienz

Klinische Zeichen:

- Qhvostek-Zeichen
- Trusseau-Zeichen
- Verlängerung des QT-Intervalls
- Verkalkungen der Basalganglien oder anderer intracerebralen Strukturen.

Tabelle 3: Vitamin D Präparate:

Substanz	Potenz	Serum HWZ	maximale Wirkung nach	Wirk-HWZ
Vitamin D** (Cholecalciferol)	1	30 Tage	4 – 8 Wo	6 – 20 Wo
25-(OH)D3 (Calcidiol)	10 – 15	14 Tage	2 – 4 Wo	4 – 12 Wo
Dihydrotachysterol	3 – 5	7 Tage	1 – 2 Wo	1 – 3 Wo
1α-(OH)D3 (Alfacalcidiol)	1000 – 1500	6 – 12 h	0.1 – 0.5 Wo	4 – 8 Tage
1,25-(OH)2-D3** (Calcitriol)	1000 - 1500	6 – 12 h	0.1 – 0.5 Wo	4 – 8 Tage

* in der Schweiz verfügbar / ** je nach Schweregrad

ADH (Anti-Diuretisches Hormon): Spray, Tabletten oder Tropfen?

Zwischen Hypo- und Hypernatriämie

Dr. med. Andreas Rohrer-Theus
Endokrinologie FMH
7000 Chur

Fallbeispiel aus dem Praxisalltag

Beim 1967 geborenen Patienten wurde im Alter von 11 Jahren ein **Craniopharyngeom** operiert. Seither ist der Patient auf eine **Substitution von ADH** angewiesen und benötigt dazu Desmopressin (Minirin) Nasentropfen. Die Dosierung des Minirin war bis anhin unauffällig und der Patient dokumentiert sein Gewicht sehr pflichtbewusst. Anfang März 2010 verschlechterte sich der AZ des Patienten und es konnte eine **Hyponatriämie von 112 mmol/l** (136-145) nachgewiesen werden. Wegen der Gefahr der zentralen pontinen Myelinolyse erfolgte die Korrektur stationär im Spital. Die Ursache der Hyponatriämie konnte nicht eruiert werden. Einen Monat später präsentierte sich der Patient wieder mit verschlechtertem AZ und einer **Hypernatriämie von 171 mmol/l**. Unter strikter Kontrolle der Desmopressin-Gabe sowie der Flüssigkeitsbilanz konnte das Natrium innerhalb von 2 Tagen auf einen Normalwert von 141 mmol/l bei gutem AZ gesenkt werden.

Was geht hier vor?

A) Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung und bei Patienten im Krankenhaus bei 10 - 30 % feststellbar. Häufig werden sowohl die Prävalenz als auch die Konsequenz für die Patienten unterschätzt. Hyponatriämie ist oft mit einer schlechten klinischen Prognose und einer erhöhten Morbidität assoziiert. Schwere Hyponatriämien mit einer Serum-Konzentration unter 120 mmol/l sind relativ selten, sind dann aber lebensbedrohend.

Tabelle 1: Abklärungen bei Hyponatriämie

- Osmolalität im Plasma
- Osmolalität im Urin (Primäre Polydipsie < 100 mosmol/kg)
- ADH-Bestimmung (SIADH)
- Urinsediment (Nierenerkrankung)
- Cortisol (Nebennierenrinden-Insuffizienz)
- TSH (Hypothyreose)
- Leberenzyme, Quick-Wert (Lebererkrankungen)
- Echokardiographie (Herzinsuffizienz)

Tabelle 2: Symptome bei Hyponatriämie

1. Serum-Natrium > 120 mmol/l

- Oft unspezifische leichte, subtile Symptome
- Hyponatriämie wird oft unterdiagnostiziert
- Bei Co-Morbidität werden die Hyponatriämie-Symptome oft einer anderen Ursache zugeschrieben

2. Serum-Natrium < 120 mmol/l

- Auffälligere Symptomatik als unter 1
- Lethargie
- Appetitlosigkeit
- Muskelschwäche
- Kopfschmerzen

Die häufigste Ursache der Hyponatriämie im klinischen Alltag ist das **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)**, in der Literatur wird es auch als Schwartz-Barter-Syndrom bezeichnet. Beim SIADH liegt das Gesamtkörper-Natrium auf einem normalen Niveau, aber das Gesamtkörperwasser ist erhöht.

Tabelle 3: Ursachen des SIADH

1. Erkrankungen des ZNS

- Schädel-Hirntrauma
- Meningitis, Enzephalitis
- Hypophysen-Adenom, Craniopharyngeom
- Intracranielle Blutungen

2. Extracraniell gelegene maligne Tumoren

- Bronchialkarzinome
- Pleuramesotheliome
- Thymome

3. Lungenerkrankungen

- Tuberkulose
- Pneumonien

4. Sonstiges

- Hypothyreose
- Medikamente: ADH und Analoga, Carbamazepin, Vincristin, Cisplatin etc.

Interpretation des Fallbeispiels 1. Phase

SIADH factitia im Sinne einer Desmopressin-Überdosierung durch den Patienten

B) Hypernatriämie

Eine Hypernatriämie bedeutet immer Hyperosmolalität sowie zelluläre Dehydratation. Dies führt im Gehirn zu den neurologischen Symptomen der Enzephalopathie. Die normale Reaktion gegen Hypernatriämie erfolgt via renale Wasserretention unter ADH-Einfluss und durch Trinken über Stimulation bei Durstgefühl.

Tabelle 4: Ursachen der Hypernatriämie

1. Renaler Wasserverlust

- Zentraler Diabetes insipidus
- Nephrogener Diabetes insipidus

2. Gastrointestinaler Wasserverlust

- Malabsorption, infektiös

3. Hypothalamische Störungen

4. Perspiratio insensibilis

- Fieber, sportliche Aktivität
- Verbrennungen

Tabelle 5: Typische Krankheitszeichen

- Schwäche, Apathie, Agitiertheit, Verwirrung
- Spätere Stadien: Epileptische Anfälle und Koma
Merke: Die Symptomatik hängt weniger vom absoluten Mass der Hypernatriämie als von der Geschwindigkeit, mit welcher sich die Hypernatriämie entwickelt, ab.

Tabelle 6: Differenzial-Diagnose

Ausschluss anderer Ursachen einer metabolischen Enzephalopathie

- Hyperosmolares diabetisches Koma
- Hepatische Enzephalopathie

Therapie der Hypernatriämie

Zu rasche Korrektur kann zu einem Hirnödem mit epileptischem Krampfanfall und irreversibler Hirnschädigung führen. **Merke:** Ähnlich wie bei der Korrektur einer Hyponatriämie muss auch die Korrektur der Hypernatriämie umso langsamer erfolgen, je langsamer die Elektrolyt-Störung entstanden ist.

Interpretation des Fallbeispiels 2. Phase

Nach der Überdosierung praktizierte der Patient auch die Unterdosierung mit Hypernatriämie. Klinisch handelt es sich um das Vollbild eines zentralen Diabetes insipidus und der Patient inszenierte die Situation, um Aufmerksamkeit und Zuneigung zu bewirken.

Zur initialen Frage

ADH: Spray, Tabletten oder Tropfen?

Die Dosierung wird dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst:

Intra-nasale Anwendung

- **Nasentropfen-Lösung (Minirin):**
1 - 2 x täglich 0,1 - 0,4 ml, entsprechend 1 - 2 x täglich 10 - 40 ug
(Total-Dosis: 10 - 80 ug)
- **Nasenspray-Lösung (Minirin, Nocutil):**
1 - 2 x täglich 1 - 4 Sprühstöße, entsprechend 1 - 2 x täglich 10 - 40 ug
(Total-Dosis: 10 - 80 ug)

Perorale Anwendung

- **Initial 3 x 0,1 mg täglich (Minirin, Nocutil Tabletten)**
Mehrzahl der Patienten mit 3 x 0,1 - 0,2 mg Tabletten täglich optimal eingestellt

Sublinguale Anwendung

- **Sublingual-Tabletten (Minirin Melt Subling) 3 x 60 ug täglich**
Mehrzahl der Patienten mit 3 x 60 - 120 ug täglich optimal eingestellt

Take-Home-Message aus dem Fallbeispiel

Patienten mit einer Desmopressin-Therapie benötigen eine genaue Kontrolle von Klinik, Labor und Dosierung. Lieber einmal zu viel als einmal zu wenig Natrium-Kontrolle!

(Literatur beim Autor)

Androgendefizit der Frau – nur Mythos oder Wahrheit

Prof. Dr. med. J. Bitzer

Einleitung

Der Name Androgen bedeutet wörtlich übersetzt "in Männern produziert" (griechisch "Andros = Mann und genein = erzeugen").

Ganz allgemein sind Androgene in der Evolution involviert in die Reproduktion. Während dies also bei Männern eindeutig und klar ist, stellt sich die Frage, welche Bedeutung Testosteron und Androgene für die Frau haben. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass rein mengenmässig Testosteron bei Frauen in der Reproduktionsphase mit 400 pg/mml höher konzentriert ist als Östradiol mit 50-300 pg. Nach der Menopause ist die Androgen Konzentration sogar 10 x höher als die von Östradiol.

Weiterhin von Bedeutung ist dass im Körper der Frau in sehr vielen Zielorganen Androgen bzw. Testosteron-Rezeptoren zu finden sind (Gehirn, Clia, Muskel, Knochen) welche insgesamt einen aktivierenden anabolen Effekt vermitteln.

Kompliziert wird die Betrachtung der Androgene bei der Frau durch die Tatsache dass die Produktion von androgenen Vorstufen nicht nur in den Ovarien sondern auch in der Nebenniere stattfindet. Ausserdem wird ein wichtiger Teil des im peripheren Gewebe aktiven Testosterons durch Konversion peripher gebildet, im Sinne der Intrakrinologie. Dies ist ein Grund dafür dass Bestimmungen im Plasma nicht sehr aussagekräftig sind im Hinblick auf Wirkungen an den Zielorganen.

Eine damit verbundene „Komplikation“ besteht darin, dass die Androgenbildung gewissermassen über zwei Achsen reguliert wird, nämlich einmal über die gonadale Achse und andererseits aber auch über die ACTH Achse.

Gleichzeitig können die Androgene peripher umgewandelt werden, in Östron bzw. Östradiol.

Gibt es einen Androgenmangel bei der Frau und wie sieht das klinische Bild aus?

Die Konsequenzen niedriger Testosteronkonzentrationen bei der Frau sind umstritten. Dennoch kann man heute davon ausgehen, dass sich bei sehr niedrigen Testosteronkonzentrationen ein syndromales Bild einstellt, welches durch folgende Merkmale charakterisiert ist:

- Minderung des allgemeinen Wohlbefindens
- Depression
- Verminderte Energie fatigue
- Minderung des sexuellen Begehrens, der sexuellen Rezeptivität, der Erregung und des Orgasmus
- Abnahme oder Verlust der Schambehaarung

Weiterhin können abnehmende Testosteronkonzentrationen zu Osteoporose und Abnahme der Muskelmasse führen.

Welche biologischen Erkenntnisse stützen die These vom möglichen Androgenmangel?

Die biologischen Wirkungen lassen sich teilweise indirekt aus Tierversuchen ableiten.

a) Wirkungen von Androgenen auf das Gehirn

Die Wirkungen sind nach wie vor nicht im Detail bekannt. Von Untersuchungen bei Tieren und Männern wissen wir, dass Androgene auf Verhaltensmuster wie Sexualität, Aggression, Selbstsicherheit und emotionale Befindlichkeit einen Einfluss haben. Es gibt auch Hinweise, dass höhere Testosteronspiegel mit besserer kognitiver Funktion verbunden sind.

Frauen mit Turner-Syndrom mit niedrigem Testosteronspiegel haben eine Minderung der sexuellen Funktion (Libido, Orgasmus, sexuelle Aktivität) und eine Minderung der räumlichen Orientierungsfähigkeit.

Dagegen zeigen Untersuchungen bei Frauen mit Androgen Insensitivität (AIS) keine eindeutig negativen Wirkungen auf die sexuelle Funktion. Hier liegen also wieder widersprüchliche Ergebnisse vor.

b) Androgene und Knochen

Endogene Androgenspiegel sind positiv korreliert mit Knochendichte und negativ korreliert mit Fraktur und Sturzrisiko.

c) **Wirkungen auf den Muskel**

Endogene Androgene werden in Verbindung gebracht mit Menge des Körperfetts und Muskelmasse, bzw. Muskelstärke. Dies v.a. bei Männern.

Nach exogener Androgentherapie bei Frauen mit Turner-Syndrom, Hypopituitarismus und auch postmenopausalen Frauen konnte eine Zunahme der Muskelmasse und der Muskelkraft festgestellt werden.

d) **Androgenwirkungen am Kardiovaskulären System**

Testosteron verbessert die vaskuläre Dilatation. Ebenso die funktionelle Kapazität bei Frauen mit Herzinsuffizienz.

e) **Wirkungen auf Lipide**

Negative Korrelation zwischen Testosteronspiegel und Atherosklerose in der A. carotis. Höhere Testosteronspiegel sind verbunden mit ungünstigem Lipidprofil. Insgesamt also wieder kontroversieller Effekt.

f) **Androgene und Brust**

Auch hier sind viele Dinge noch ungeklärt. Physiologisch betrachtet hemmt Testosteron die Östrogen-induzierte Proliferation von Brustdrüsenzellen. Androgene zeigen einen eher apoptotischen und antiproliferativen Effekt. Andererseits zeigen Studien eine positive Korrelation zwischen höherem endogenen Androgenspiegel und Brustkrebsrisiko.

Postmenopausale Frauen mit Brustkrebs zeigen höhere Androgenspiegel als gesunde Kontrollen. Kein erhöhtes Brustkrebsrisiko aber bei Transsexuellen, die bei der Umwandlung von Frau zu Mann hohe Testosterondosen über längere Zeit erhalten.

i) **Androgenwirkungen auf die reproduktiven Organe**

Testosteron downreguliert die Östrogenrezeptoren im Endometrium, hat einen antiproliferativen Effekt auf das Endometrium. Bisher keine Hinweise auf Erhöhung des Endometriumkarzinoms.

Testosteron hat Wirkungen auf den Beckenboden, auch in Interaktion mit dem NO System. Man findet Anabol-Effekte auf den Levator ani

Androgenrezeptoren finden sich in grosser Zahl im Vulva-vaginalen Gewebe.

Wann haben Frauen evtl. zu wenig Testosteron?

a) Chirurgische Menopause

Bei der chirurgischen Menopause kommt es zu einer raschen 75%igen Reduktion der Testosteronbildung. Testosteronsubstitution zeigt bei Frauen nach Ovariectomie mit Libidostörung einen signifikanten therapeutischen Effekt.

b) Natürliche Menopause

Der Abfall des Testosterons geschieht nicht in abrupter Form um die Menopause herum. Es kommt zwar zu einer Reduktion um etwa 50% gegenüber früheren Lebensphasen, aber dieser Abfall beginnt bereits im Alter von Mitte 30. Bei Postmenopausalen Frauen mit Libidostörung konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Testosteronsubstitution zu einer signifikanten Besserung der sexuellen Funktion führt.

c) Altersbedingter Androgenmangel:

Messungen in verschiedenen Lebensaltern zeigen einen Abfall des Testosterons bereits ab 25 Jahren, wobei die individuelle Variation sehr hoch ist. Später kommt es zu einer weiteren Abnahme, wobei noch einmal eine deutliche Markierung im Alter von 35-44 Jahren stattfindet. In einer Studie bei chirurgischen und natürlichen postmenopausalen Frauen mit Mangel im sexuellen Begehren ohne gleichzeitige Östrogene oder Östrogen Gestagengabe konnte gezeigt werden, dass auch bei diesen Frauen Testosterongabe zu einer Besserung der sexuellen Funktion führt.

d) Testosteron bei Prämenopausalen Frauen

Auch hier konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei Prämenopausalen Frauen mit Libidostörung Testosteron wirksam sein kann.

Nebenwirkungen und Risiken einer Testosterontherapie

In den Zulassungsstudien zum transdermalen Testosteron fand man keine klinisch bedeutende Auswirkung auf Lipide, Lipoprotein, Glucose, Nieren und Leberfunktion. Ebenfalls fand man keine Veränderung von Östradiol, Oestron und SHBG. 91-96% der Androgenen Nebenwirkungen waren leicht.

Das Sicherheitsprofil wurde mit einer Dauer bis zu einem Jahr und in einer „open label“ Erweiterung mit einer Dauer von bis zu drei Jahren nachgewiesen.

Daten zum Brustkrebsrisiko sind beschränkt, unschlussig und widersprüchlich. Weitere Studien sind erforderlich um das Risiko zu klären.

Hormone zur Fertilitätsinduktion

PD Dr. med. Dorothea Wunder, Médecin-chef Unité de Médecine de Reproduction et Endocrinologie Gynécologique, Maternité CHUV Lausanne

Einleitung

Vor jeder Sterilitätstherapie muss eine eingehende Abklärung beider Partner erfolgen. Unbedingt mit einzubeziehen in die Abklärung sind allgemeine Faktoren wie eine ausführliche Anamnese beider Partner, Messung von Gewicht (BMI), Blutdruck, Puls. Ein eventueller Nikotinabusus sollte idealer Weise vor der Sterilitätstherapie entwöhnt werden, ebenso sollte ein BMI von <30 vorliegen, mögliche Stressfaktoren sollten (sofern möglich) ausgeschaltet werden. Ebenso sollte bei Vorliegen einer Paarproblematik, Sexualproblemen oder einer generellen psychologischen Belastungssituation durch den unerfüllten Kinderwunsch grosszügig eine psychologische Begleitung angeboten werden.

Die Therapie des unerfüllten Kinderwunsches ist eine sehr individuell; die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten müssen ausführlich mit dem Paar besprochen werden (Chancen, Risiken, Kosten etc.).

Grundsätzlich besteht die Hauptkomplikation der ovariellen Stimulationen in der Erzeugung von Mehrlingsschwangerschaften. Oft herrscht die Auffassung, dass diese nur durch die so genannte künstliche Befruchtung (In-vitro-Fertilisation, intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF-ICSI) zustande kommen. Diese Meinung ist jedoch falsch, Untersuchungen haben gezeigt, dass die so genannte „konventionelle Stimulation“ zu einem mindestens ebenso grossen Anteil (wenn nicht zu einem grösseren) für die Mehrlinge verantwortlich ist. Praktisch heisst dies, dass diese Sterilitätsbehandlungen unbedingt durch Ultraschallkontrollen überwacht werden müssen und nur durch Ärzte, die Erfahrung mit dieser Art von Behandlungen haben, durchgeführt werden sollten. Mit diesen Massnahmen können monofollikuläre Stimulationen erreicht und vor allem höhergradige Mehrlingsschwangerschaften nahezu ausgeschlossen werden. Das Risiko der Mehrlingsschwangerschaften besteht bei jeder ovariellen Stimulation, unabhängig von der angewendeten Substanz (Antiöstrogene, Aromatasehemmer, Gonadotropine).

Von grosser Bedeutung für die Prognose der Kinderwunschbehandlung ist das biologische Alter der Frau. Eine rechtzeitige Behandlung des unerfüllten Kindwunsches respektive Überweisung zum Spezialisten kann grosses Leid verhindern.

Antiöstrogene

Hauptvertreter dieser Therapie ist das seit mehr als 40 Jahren angewendete Antiöstrogen Clomiphencitrat, unter dem Markennamen Clomid[®] oder Serophen[®] erhältlich.

Es ist ein nichtsteroidales Triphenylethylenderivat und hemmt die Wirkung der körpereigenen Östrogene. Durch den Feedbackmechanismus kommt es zu einer konsekutiven Erhöhung der endogenen FSH- und LH-Ausschüttung, was die Follikelreifung verbessert. Clomiphencitrat ist meist der erste Schritt der ovariellen Stimulation. Es ist in Tablettenform erhältlich und die übliche Dosierung beträgt 50 mg.

Die Hauptvorteile dieser Therapie sind die relativ geringe Belastung der Patientin (nur selten Nebenwirkungen (Kopfschmerzen), Medikation in Tablettenform und muss nur während 5 Tagen eingenommen werden), der günstige Preis und das relativ einfache Monitoring. Bei manchen Patientinnen kommt es zur Clomiphenresistenz, das heisst, sie sprechen nicht auf Clomiphencitrat an und bei anderen kommt es zu anti-östrogenen Effekten vor allem am Endometrium. Wenn nach 6 Zyklen keine Schwangerschaft eintritt, sollte die Therapie gewechselt werden.

Aromatasehemmer

Nichtsteroidale Aromatasehemmer sind beispielsweise Letrozol und Anastrozol, unter dem Markennamen Femara[®] und Arimidex[®] in der Schweiz zugelassen.

Die einzige offiziell zugelassene Indikation zur Verschreibung der Aromatasehemmer ist jedoch die adjuvante Therapie des Mammacarcinoms. Wenn Aromatasehemmer zur Ovulationsinduktion eingesetzt werden, handelt es sich um einen „off-label-use“ und die Patientin muss unbedingt darüber informiert werden.

Aromatasehemmer reduzieren die zirkulierenden Östrogenspiegel durch Inhibierung des Enzyms Aromatase in den Follikeln. Durch die niedrigeren Östrogenspiegel wird infolge des Feedbackmechanismus vermehrt endogenes FSH und LH produziert, was die Follikelreifung verbessert.

Grosser Vorteil dieser Medikamente sind auch hier wieder die relativ geringe Belastung der Patientin (nur selten Nebenwirkungen, Medikation in Tablettenform und muss nur während 5 Tagen eingenommen werden) und das relativ einfache Monitoring. Der grosse Nachteil dieser Therapie ist jedoch, dass diese Medikamente noch nicht zur Ovulationsinduktion zugelassen sind. Eine relativ kleine Studie hat 2006 ein grösseres Malformationsrisiko im Vergleich zu Clomiphen gezeigt. Andere Studien widerlegten dies und die Halbwertszeit der Aromatasehemmer ist um ein Vielfaches geringer als die von Clomiphen. Sowohl die Vorteile als auch die Risiken der Aromatasehemmer zur Sterilitätsbehandlung müssen eingehend mit der Patientin besprochen werden.

Gonadotropine

Die hypophysären Hormone FSH und LH können aus dem Urin von menopausalen Frauen gewonnen oder rekombinant (gentechnisch) hergestellt werden. Urinär gewonnene

Gonadotropine sind entweder FSH-Präparate (Fostimon[®]) oder eine Mischung von FSH und LH (Menopur[®], Merional[®]). Vertreter der rekombinanten FSH-Produkte sind Gonal-F[®] und Puregon[®]. Die rekombinante Herstellungstechnik wurde auch für das Gonadotropin LH entwickelt, rekombinantes LH ist unter dem Namen Luveris[®] erhältlich. Eine Mischung von rekombinant hergestelltem FSH und LH wurde ebenfalls entwickelt (Pergoveris[®]). Zur Ovulationsinduktion wird HCG, welches die gleiche Wirkung wie LH, jedoch eine längere Halbwertszeit besitzt, eingesetzt. Auch HCG ist heutzutage in beiden Formen erhältlich (urinär hergestelltes HCG unter dem Namen Pregnyl[®] oder Choriomon[®], rekombinant hergestelltes HCG unter dem Namen Ovitrelle[®]). Ein grosser Unterschied besteht im Preis, rekombinant hergestellte Gonadotropine sind beträchtlich teurer als urinär gewonnene.

Die Anwendung von Gonadotropinen erfolgt durch subkutane Injektionen. Ein grosser Vorteil der rekombinanten FSH-Präparate ist die Verabreichung in Pen-Form mit sehr feinen Dosierungsabstufungen. Die übliche Dosis beträgt 75 IU pro Tag, sie kann jedoch stark variieren und ist oft auch bedeutend niedriger.

Grosser Vorteil der Gonadotropine sind das Wegfallen von antiöstrogenen Effekten und die im Schnitt höheren Erfolgsraten. Diese Therapien sind jedoch für die Patientin viel aufwendiger (täglich s.c. Injektionen, intensiveres Monitoring) und ausserdem viel teurer. Vor Beginne einer Stimulation mit Gonadotropinen muss eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) -Agonisten, Antagonisten

Kommt es im Rahmen der konventionellen Stimulation zur vorzeitigen Luteinisierung, können zur Blockierung der endogenen LH-Produktion entweder GnRH-Analoga oder Antagonisten eingesetzt werden. Haupteinsatzgebiete dieser beiden Hormone sind jedoch vor allem die IVF-ICSI-Behandlungen, bei der die multifollikuläre Stimulation das Ziel ist.

Vertreter der GnRH-Analoga sind die Präparate Goserelin, Triptorelin und Nafarelin, die unter dem Markennamen Zoladex[®], Decapeptyl[®] und Synrelina[®] erhältlich sind. Bei Zoladex[®] und Decapeptyl[®] handelt es sich um s.c. Injektionen (täglich Applikation oder Depot-Formen), Synrelina[®] ist ein Nasenspray. Die Präparate sind kassenzulässig für die Behandlung des Prostata- und Mammacarcinoms, bei Endometriose, Uterusmyomen, endometrialer Ablatio und last but not least zur assistierten Reproduktionsmedizin. Die Kosten für den Einsatz der GnRH-Agonisten bei IVF-ICSI-Behandlungen werden jedoch nicht von den Krankenkassen übernommen, genauso wenig wie für die Gonadotropine bei IVF-ICSI, da die IVF-ICSI-Behandlungen in der Schweiz nicht kassenpflichtig sind (Patientenpaar=Selbstzahler).

Die Antagonisten sind grundsätzlich nicht kassenpflichtig, darüber muss jede Patientin aufgeklärt werden. Vertreter der Antagonisten sind die Präparate Ganirelix und Cetorelix, die unter dem Markennamen Orgalutran[®] und Cetrotide[®] erhältlich sind.

Der Hauptvorteil der Antagonisten, im Gegensatz zu den GnRH-Analoga, ist der fast sofortige Wirkungseintritt, die Downregulation der Rezeptoren erfolgt innert Stunden. Bei Einsatz der GnRH-Analoga kommt es hingegen zuerst zu einem Anstieg der Ausschüttung von endogenem FSH und LH („Flare-up-Effekt“). Erst nach 1-2 Wochen erfolgt aufgrund der Desensibilisierung der GnRH-Rezeptoren ein Sistieren der endogenen FSH- und LH-Produktion.

Lutealphase

Die Unterstützung der Lutealphase kann entweder durch hCG oder direkt durch Progesteron (eventuell auch zusammen mit Östrogenen) unterstützt werden.

Der Nachteil der hCG-Applikation in der Lutealphase ist das vermehrte Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms, welches eine mögliche Komplikation der IVF-ICSI-Behandlung darstellt.

Aus diesem Grund ist zur Lutealphasenunterstützung, vor allem im Rahmen von IVF-ICSI-Behandlungen, die direkte Progesterongabe vorzuziehen. Progesteron ist in Form von Kapseln, die zu dieser Indikation intravaginal eingeführt werden (Utrogestan[®]), oder in Form eines Gels (Crinone[®], ebenfalls intravaginale Applikation) erhältlich.

Ob die zusätzliche Gabe von Östrogenen während der Lutealphase eine Erhöhung der Schwangerschaftsrate bringt, ist bei der heutigen Datenlage noch nicht eindeutig bewiesen. Mögliche Anwendungsformen sind Tabletten (Progynova[®]) oder Patches (Estradot[®]).

Zusammenfassung

Eine eingehende Abklärung beider Partner ist vor jeder Sterilitätstherapie obligat.

Wichtig ist das Miteinbeziehen von „Life-style“ Faktoren (Übergewicht, Nikotinabusus etc.).

Die Therapie des unerfüllten Kinderwunsches ist sehr individuell und muss mit dem Paar eingehend besprochen werden (Chancen, Risiken, Kosten).

Die Hauptkomplikation der ovariellen Stimulation besteht in der Erzeugung von Mehrlingsschwangerschaften. Dieses Risiko besteht für alle bei der ovariellen Stimulation angewendeten Medikamente. Deshalb muss jegliche Sterilitätsbehandlung durch Ultraschallkontrollen überwacht werden und sollte nur durch Ärzte, die Erfahrung mit dieser Art von Behandlung haben, durchgeführt werden. Damit können monofollikuläre Stimulationen erreicht und vor allem höhergradige Mehrlingsschwangerschaften nahezu ausgeschlossen werden.

Von grosser Bedeutung für die Prognose der Kinderwunschbehandlung ist das biologische Alter der Frau. Eine rechtzeitige Behandlung des unerfüllten Kindwunsches respektive Überweisung zum Spezialisten kann grosses Leid verhindern.

Mögliche Medikamente sind zur Ovulationsinduktion Antiöstrogene, Aromatasehemmer, Gonadotropine, GnRH-Agonisten, Antagonisten und zur Lutealphasenunterstützung hCG und Progesteron (eventuell kombiniert mit Östrogenen).

Referenzen : bei der Autorin

Der 32. Winterthurer Fortbildungskurs wird vollumfänglich durch die folgenden Firmen finanziert:

ABBOTT AG Primary Care, Baar
 ABBOTT Diabetes Care, Baar
 AXIS-SHIELD AG, Wädenswil
 BAYER (Schweiz) AG, Diabetes Care, Zürich
 BIOFORCE AG, Roggwil
 ELI LILLY (Suisse) S. A., Vernier
 GLAXO SMITH KLINE AG, Münchenbuchsee
 IBSA S. A., Lugano
 ILAMED-Futurelab AG, Frauenfeld
 LABOR TEAM W AG, Goldach
 LIFE SCAN, Johnson & Johnson C., Zug
 MEPHA Pharma AG, Aesch BL
 MERCK Schweiz AG, Dietikon
 MERCK SHARP & DOME-CHIBRET AG, (Schw.) Glattbrugg
 NOVARTIS Pharma (Schweiz) AG, Bern
 NOVO NORDISK Pharma AG, Küsnacht-Zürich
 NYCOMED Pharma AG, Dübendorf
 PERMAMED AG, Therwil
 PFIZER AG, Zürich
 ROCHE Diagnostics (Schweiz) AG, Rotkreuz
 ROCHE Pharma (Schweiz) AG, Reinach/BL
 SANOFI - AVENTIS Pharma (Suisse) S. A., Meyrin
 SERVIER (Suisse) S. A., Meyrin
 TAKEDA - PHARMA AG, Lachen
 VIOLLIER Winterthur AG, Winterthur
 YPSOMED AG, Selfcare Solutions, Burgdorf

Den oben genannten Firmen möchten wir von Herzen danken, dass Sie immer bereit sind, die ärztliche Fortbildung zu unterstützen.

Wissenschaftliche Leitung: Dr. med. D. Kappeler



Der nächste 33. Winterthurer Fortbildungskurs findet statt:
Donnerstag, den 09.06.2011

REFERENTENLISTE

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser
Gartenstr. 67
4052 Basel

martin.birkhaeuser@balcab.ch

Prof. Dr. med. Johannes Bitzer
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH
Chefarzt
Abt. für Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21
4031 Basel

J.Bitzer@uhbs.ch

Prof. Dr. med. Emanuel Christ
Facharzt Endokrinologie/Diabetologie FMH
Universitätspoliklinik für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische Ernährung
Inselspital
3010 Bern

emanuel.christ@insel.ch

Prof. Dr. med. Christian De Geyter
Leitender Arzt
Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Frauenklinik
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21
4031 Basel

cdegeyter@uhbs.ch

Dr. med. Thomas H. Hess
Chefarzt
Gynäkologie/Geburtshilfe FMH
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
8401 Winterthur

thomas.hess@ksw.ch

Prof. Dr. med. Marius Kränzlin
Facharzt Innere Medizin und Endokrinologie FMH
Missionsstrasse 24
4055 Basel

marius.kraenzlin@unibas.ch

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag
Arzt für Innere Medizin
Endokrinologie und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstrasse 11
D-48149 Münster

eberhard.nieschlag@ukmuenster.de

Dr. med. Daniel Noth
Facharzt Endokrinologie/Diabetologie FMH
Spitalweg 1
3800 Unterseen

praxis.noth@hin.ch

Dr. med. Andreas Rohrer-Theus
Arzt für Innere Medizin FMH
Spez. Endokrinologie
DEO-Kompetenzzentrum
Bahnhofstrasse 14
7000 Chur

a.rohrer-theus@swissonline.ch

Dr. med. Beat Schmid
Leitender Arzt
Abt. Diabetologie/Endokrinologie
Kantonsspital Schaffhausen
Geissbergstr. 81
8208 Schaffhausen

beat.schmid@kssh.ch

Frau PD Dr. med. Dorothea Wunder-Galié
Médecin-chef
Unité de Médecine de Reproduction
et Endocrinologie gynécologique
Maternité, CHUV
Avenue Pierre Decker 2
1011 Lausanne

dorothea.wunder-galie@chuv.ch

