



# Swiss Medical Forum

**975** A. von Eckardstein,  
W. F. Riesen, D. Carballo, et al.  
**Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose  
2018: Update der AGLA**

**981** F. Ebrahimi, A. Kutz,  
M. Christ-Crain, E. Christ  
**Hirsutismus**

**989** A. T. Allemann, R. Winterhalder,  
A. Vogetseder, R. C. Müller  
**Lokal-fortgeschrittenes und metastasiertes Basalzellkarzinom: neue Therapieansätze**

47 21.11.2018

With extended abstracts from “Swiss Medical Weekly”



**971** R. Krapf  
**Kurz und bündig**



Offizielles Fortbildungsorgan der FMH  
Organe officiel de la FMH pour la formation continue  
Bollettino ufficiale per la formazione della FMH  
Organ da perfezionament uffizial da la FMH

[www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)



SCHWEIZERISCHER ÄRZTEVERLAG  
EDITIONS MEDICALES SUISSES

**Redaktion**

Prof. Dr. Nicolas Rodondi, Bern (Chefredaktor);  
 Prof. Dr. Stefano Bassetti, Basel; Dr. Ana M. Cettuzzi-Grozaj, Basel  
 (Managing editor); Prof. Dr. Idris Guessous, Genf;  
 Prof. Dr. Reto Krapf, Liestal; Prof. Dr. Martin Krause, Münsterlingen;  
 Prof. Dr. Klaus Neftel, Bern; Prof. Dr. Gérard Waeber, Lausanne;  
 PD Dr. Maria Monika Wertli, Bern

**Beratender Redaktor**

Prof. Dr. Rolf A. Streuli, Langenthal

**Advisory Board**

PD Dr. Daniel Franzen, Zürich; Dr. Jérôme Gauthey, Biel;  
 Dr. Francine Glassey Perrenoud, La Chaux-de-Fonds;  
 Dr. Markus Gnädinger, Steinach; Dr. Daniel Portmann, Winterthur;  
 Prof. Dr. Sven Streit, Bern

**Kurz und bündig**

R. Krapf

971 **Bisphosphonate: seltener gegeben, dafür öfter indiziert**

**Editorial**

N. Rodondi, G. Waeber

973 **Dyslipidämien: Wie sind die neuen Empfehlungen in der Praxis anzuwenden?**

**Aktuell**

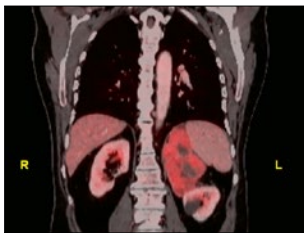
A. von Eckardstein, W. F. Riesen, D. Carballo, A. Gallino, G. Noll, R. Mordasini, D. Nanchen, I. Sudano, J. H. Beer

975 **Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose 2018: Update der AGLA**

Die Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) hat Anfang 2018 ihre Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose aktualisiert und eine neue Version des gleichnamigen AGLA-Pocketguides herausgegeben.

**Übersichtsartikel AIM**

981



F. Ebrahimi, A. Kutz, M. Christ-Crain, E. Christ

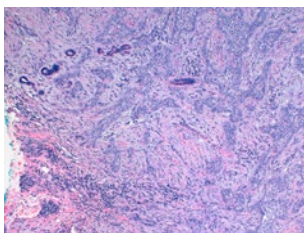
**Hirsutismus**

Hirsutismus stellt bei der Frau eine der häufigsten endokrinologischen Störungen dar. Da selten auch eine schwerwiegende Erkrankung zugrunde liegen kann, ist eine ausführliche Abklärung unabdingbar.



**Innovationen**

989



A. T. Allemann, R. Winterhalder, A. Vogetseder, R. C. Müller

**Lokal-fortgeschrittenes und metastasiertes Basalzellkarzinom: neue Therapieansätze**

Dieser Artikel bietet eine Übersicht über die neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten.



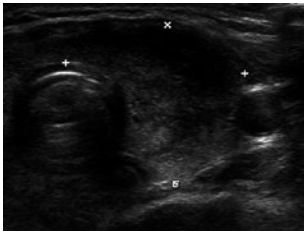
**Kurzfachinformation**

**CIMZIA® Injektionslösung:** Certolizumab pegol. **I:** Morbus Crohn (MC): Indiziert zur Induktion/Aufrechterhaltung eines klinischen Ansprechens und einer Remission bei erwachsenen Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Behandlung nicht ausreichend angesprochen haben. **Rheumatoide Arthritis (RA):** In Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschliesslich MTX ungenügend war und für die Behandlung der schweren aktiven und progressiven RA bei Erwachsenen ohne Vorbehandlung. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden. **Psoriatische Arthritis (PsA):** In Kombination mit MTX zur Behandlung aktiver psoriatischer Arthritis von erwachsenen Patienten, welche auf eine Therapie mit DMARDs unzureichend angesprochen haben. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden. **Axiale Spondyloarthritis (AxSpA):** Indiziert zur Behandlung der schweren aktiven axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten, einschliesslich Patienten mit schwerer aktiver ankylosierender Spondylitis und Patienten mit schwerer aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder NSAIDs nicht vertragen. Patienten mit schwerer aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis sollten objektive Anzeichen einer Entzündung im MRI und durch erhöhtes CRP zeigen. **D:** MC: subkutane Injektion bei Erwachsenen 400 mg in Woche 0, 2 und 4, danach 400 mg alle 4 Wochen. **RA:** subkutane Injektion bei Erwachsenen 400 mg in Woche 0, 2 und 4, danach 200 mg alle 2 Wochen oder, wenn eine Dosis alle 2 Wochen nicht durchführbar ist, 400 mg alle 4 Wochen. **PsA:** subkutane Injektion bei Erwachsenen 400 mg in Woche 0, 2 und 4, danach 200 mg alle 2 Wochen. Bei Ansprechen der Patienten kann a): Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission.

Erwachsenen 400 mg in Woche 0, 2 und 4, danach 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen. Kinder (0–17 Jahre): Die Anwendung, Sicherheit und Wirksamkeit von Cimzia® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht geprüft worden. **Senioren (>65 Jahre):** Bei der Behandlung älterer Patienten ist Vorsicht geboten. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für eine Dosierungsempfehlung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen liegen keine ausreichenden Daten vor. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Diagnose** von aktiver Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen, wie z.B. eine Sepsis, ein Abszess oder opportunistische Infektionen. **Mässige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV).** **VM:** Immunsuppression, Infekte (wie z.B. Tuberkulose), Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Reaktivierung, maligne Tumore und lymphoproliferative Störungen (inkl. Melanom und Merkelzellkarzinom), Herzinsuffizienz, hämatologische Ereignisse, neurologische Ereignisse, Überempfindlichkeit, Autoimmunität, Immunisierung, gleichzeitige Anwendung mit anderen Biologika, Operationen, aPPT-In-Vitro-Tests, Dünndarmobstruktion, ältere Patienten, Schwangerschaft und Stillzeit. **UW (häufig):** bakterielle Infektionen (inkl. Tuberkulose und Abszesse), virale Infektionen (inkl. Herpes, Papillomavirus und Influenza), Leukopenie (inkl. Lymphopenie, Neutropenie), eosinophile Störungen, sensorische Störungen (inkl. Parästhesie), Kopfschmerzen (inkl. Migräne), Übelkeit und Erbrechen, Hepatitis (erhöhte Leberenzymwerte), Hautausschlag, Schmerzen des Bewegungsapparats, Anzeichen und Symptome von rheumatoider Arthritis, Fieber, Schmerz (beliebige Lokalisation), Asthenie, Pruritus (beliebige Stelle), Reaktionen an der Injektionsstelle (inkl. Schmerz, Quetschung, Hämatom, Rötung, Ödeme, Irritationen, Verfärbungen, Nekrosen, Phlebitis, Ulzera), Erschöpfung. **IA:** Die Kombination von Cimzia® mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen. **Packungen:** 2 gebrauchsfertige Spritzen oder gebrauchsfertige Pens (CIMZIA® AutoClicks®) zu je 200 mg Certolizumab pegol in 1 ml. Abgabekategorie B. Kasenzulässig. Kostengutsprache nötig (siehe SL). Stand der Info: Juni 2018. Detail-See: <http://emh.ch/en/services/permissions.html>

## Fallbericht

993



F. Schreiner, K. Roost-Hauser, P. Wiesli

**TSH-Suppression in der Frühschwangerschaft**

Die Zuweisung der 34-jährigen Patientin in der 8. Schwangerschaftswoche erfolgte wegen einer Schwellung und Schmerzen im Halsbereich mit Ausstrahlung ins Ohr, Palpitationen und Schüttelfrost.



## Swiss Medical Weekly

**Editorial Board:** Prof. Adriano Aguzzi, Zurich (ed. in chief); Prof. Manuel Battegay, Basel; Dr. Katharina Blatter, Basel (Managing editor); Prof. Jean-Michel Dayer, Geneva; Dr. Natalie Marty, Basel (Managing editor); Prof. André P. Perruchoud, Basel (senior editor); Prof. Christian Seiler, Berne; Prof. Peter Suter, Geneva (senior editor)

The "Swiss Medical Weekly" is the official scientific publication of the Swiss Society of Internal Medicine, Swiss Society of Infectiology, Swiss Society of Rheumatology and Swiss Society of Pulmonary Hypertension. The journal is supported by the Swiss Academy of Medical Sciences (SAM) and the Swiss Medical Association (FMH).

**Abstracts of new articles from [www.smw.ch](http://www.smw.ch) are presented at the end of this issue.**



### Eine Katze ist Poesie für den Alltag

In gewohnt witziger Manier führt uns Yvette Kolb durch das turbulente und sogar manchmal gefahrvolle Leben einer leidenschaftlichen Katzenliebhaberin und heldenhaften Mäuseretterin. Jetzt in der 2. Auflage!

Yvette Kolb: **Die Dachkatzen vom Basler Marktplatz**. Mit Illustrationen von Jürgen von Toméi  
2017. sFr. 28.- / € 28.-. ISBN 978-3-03784-136-5

### Verlag Johannes Petri

Verlag Johannes Petri | Steinentorstrasse 11 | CH-4010 Basel | [www.verlag-johannes-petri.ch](http://www.verlag-johannes-petri.ch)  
Tel. +41 (0)61 467 85 75 | Fax +41 (0)61 467 85 76 | [bestellungen@verlag-johannes-petri.ch](mailto:bestellungen@verlag-johannes-petri.ch)

### Impressum

**Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum**  
Offizielles Fortbildungsorgan der FMH und der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin

**Redaktionsadresse:** Eveline Maegli, Redaktionsassistentin SMF, EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttentz, Tel. +41 (0)61 467 85 58, Fax +41 (0)61 467 85 56, [office@medicaforum.ch](mailto:office@medicaforum.ch), [www.medicaforum.ch](http://www.medicaforum.ch)

Manuskripteinreichung online:  
<http://www.edmgr.com/smf>

**Verlag:** EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttentz, Tel. +41 (0)61 467 85 55, Fax +41 (0)61 467 85 56, [www.emh.ch](http://www.emh.ch)

**Marketing EMH / Inserate:**  
Dr. phil. II Karin Würz, Leiterin Marketing und Kommunikation, Tel. +41 (0)61 467 85 49, Fax +41 (0)61 467 85 56, [kwuerz@emh.ch](mailto:kwuerz@emh.ch)

**Abonnemente FMH-Mitglieder:**  
FMH Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Elfenstrasse 18, 3000 Bern 15, Tel. +41 (0)31 359 11 11, Fax +41 (0)31 359 11 12, [dim@fmh.ch](mailto:dim@fmh.ch)  
**Anderer Abonnemente:** EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Abonnemente, Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttentz, Tel. +41 (0)61 467 85 75, Fax +41 (0)61 467 85 76, [abo@emh.ch](mailto:abo@emh.ch)  
**Abonnementspreise:** zusammen mit der Schweizerischen Ärztezeitung 1 Jahr CHF 395.- / Studenten CHF 198.- zzgl. Porto; ohne Schweizerische Ärztezeitung 1 Jahr CHF 175.- / Studenten CHF 88.- zzgl. Porto (kürzere Abonnementsdauern: siehe [www.medicaforum.ch](http://www.medicaforum.ch))

ISSN: Printversion: 1424-3784 / elektronische Ausgabe: 1424-4020  
Erscheint jeden Mittwoch

© **EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH), 2018**. Das Swiss Medical Forum ist eine Open-Access-Publikation von EMH. Entsprechend gewährt EMH allen Nutzern auf der Basis der Creative-Commons-Lizenz «Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International» das zeitlich unbeschränkte Recht, das Werk zu vervielfältigen, zu verbreiten und öffentlich zugänglich zu machen unter den Bedingungen, dass (1) der Name des Autors genannt wird, (2) das Werk nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird und (3) das Werk in keiner Weise bearbeitet oder in anderer Weise verändert wird. Die kommerzielle Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen Vereinbarung zulässig.

**Hinweis:** Alle in dieser Zeitschrift publizierten Angaben wurden mit der grössten Sorgfalt überprüft. Die mit Verfasseramen gezeichneten Veröffentlichungen geben in erster Linie die Auffassung der Autoren und nicht zwangsläufig die Meinung der SMF-Redaktion wieder. Die angegebenen Dosierungen, Indikationen und Applikationsformen, vor allem von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit den Fachinformationen der verwendeten Medikamente verglichen werden.

Herstellung: Die Medienmacher AG, Muttentz, [www.medienmacher.com](http://www.medienmacher.com)

printed in  
**switzerland**

Titelbild:  
© Prof. S. Büchner, Basel



Das «Kurz und bündig» noch aktueller lesen: «online first» unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

## Praxisrelevant

### Bisphosphonate: seltener gegeben, dafür öfter indiziert

Aufgrund der Normalverteilung der Knochendichte und deren Assoziation mit Frakturwahrscheinlichkeit ist anzunehmen, dass es keinen wirklichen Schwellenwert für Frakturgefährdung, wie den gegenwärtig in vielen Ländern verwendeten T-Score von  $<-2,5$ , gibt. In Bestätigung dieser Tatsache führte die prospektiv plazebo-kontrollierte Gabe von 5 mg Zoledronat *alle 18 Monate* bei ca. 70-jährigen Frauen ( $n = je 1000$  in Behandlungs- und Plazebogruppe) mit einem initialen mittleren T-Score von  $-1,6$  zu einer signifikanten Verringerung sowohl vertebraler als auch nichtvertebraler Frakturen (Beobachtungszeitraum sechs Jahre, initiale Gefährdung für Hüftfrakturen über zehn Jahre gemäss «Fracture Risk Assessment Tool» (FRAX) bei lediglich 2,3%). Um eine Fraktur innert sechs Jahren zu verhindern, mussten 15 Frauen behandelt werden («number needed to treat»). Der positive Effekt der Intervention wurde nicht wesentlich beeinflusst, wenn die Frauen einen initialen T-Score von  $<2,5$  oder schon vorbestehende Fragilitätsfrakturen hatten. Auch die kleinere Abnahme der Körperlänge (minus ca. 0,95 cm unter Plazebo versus minus ca. 0,70 cm in der Zoledronatgruppe) war signifikant. Unklar bleibt, warum eine frühere Studie bei einer vergleichbaren weiblichen Population mit einem anderen Bisphosphonat (Alendronat p.o.) keinen signifikanten Effekt ergeben hatte (Wirkungsstärke und/oder kürzere Beobachtungszeit von 3,6 Jahren?). Beruhigend ist, dass im Rahmen dieser Studie (noch?) keine atypischen Femurfrakturen oder Osteonekrosen des Kiefers beobachtet wurden. Die Implikationen dieser Studie sind in verschiedener Hinsicht erheblich, unter anderem angesichts der Tatsache, dass wohl gut 70% der über 70-jährigen Frauen einen T-Score von  $<1,0$  aufweisen.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMoA1808082.  
Verfasst am 06.10.2018.

## Neues aus der Biologie

### Remission eines Diabetes mellitus Typ 2: Es ist nicht das Fett

Im Rahmen des «Diabetes Remission Clinical Trial» [1] fand man, dass die Hälfte der Diabetiker(inn)en nach Gewichtsreduktion (minus ca. 15%) eine anhaltende (Follow-up bis sechs Jahre) Normalisierung ihres Glukose-

## Fokus auf... Akne vulgaris

- Befällt bis zu 85% der 12- bis 25-jährigen Bevölkerung.
- Starke hereditäre Komponente (prominente genetische Komponente).
- Vier Komponenten der Pathogenese sind: erhöhte Talgproduktion, Hyperproliferation der folliculären Keratinozyten mit starker Verhornung, Hyperkolonisation mit *Cutibacterium* (früher: *Propionibacterium acnes*, konsekutive Entzündung (siehe Abb. 1).
- Sekundäre Akneformen: Medikamente (Gestagene, Glukokortikoide, Lithium und Phenytoin), polyzystische Ovarien und andere hyperandrogene Zustände (gonadale Tumoren), Wachstumshormon- und Glukokortikoidüberproduktion.
- Grundpfeiler der Therapie: Topisch Benzoylperoxid, Retinoide und Antibiotika (Erythromycin, Clindamycin, diese wegen Resistenzen nur in Kombination mit Benzoylperoxid).
- Eine positive Therapieantwort kann eventuell erst nach 10–12 Wochen eintreten.
- Bei schwerer Akne und mangelnder Therapieantwort bei allen Schweregraden u.a. zur Evaluation einer systemischen Therapie dermatologisches Konsilium empfohlen.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMcp1702493.

Verfasst am 07.10.2018 mit fachlichem Rat durch Prof. S. Büchner (Basel).

stoffwechsels erreichten. War dies Folge der Gewichtsreduktion per se und der Reduktion des viszeralen Fettes, zum Beispiel in Leber und Pankreas, was zur Verminderung der sogenannten Lipotoxizität hätte führen können? Entsprechend einer metabolischen Untersuchung in einer Subgruppe von Patient(inn)en der eingangs erwähnten Studie lautet die Antwort: Nein [2]. Patient(inn)en mit und ohne Remission des Diabetes hatten die gleichen Reduktionen des Leber- und Pankreasfettgehaltes, aber nur jene mit Remission hatten eine normalisierte Insulinantwort («first-phase insulin response»). Die Studie zeigt einerseits, dass die einmal gestörte Beta-Zell-Funktion nicht irreversibel

ist. Andererseits scheinen es intrinsische Funktionen der Beta-Zellen zu sein, die über die Wahrscheinlichkeit einer Remission entscheiden. Diese Faktoren, die nicht direkt mit dem Übergewicht und dem viszeralen Fett zu tun haben, gilt es nun zu evaluieren. Die Gewichtsabnahme bleibt zwar *conditio sine qua non*, die Remission des Diabetes ist aber abhängig von der Erhaltung der endokrinen Beta-Zell-Funktion. Dementsprechend war die Remission auch wahrscheinlicher, je kürzer die Dauer des Diabetes vor dem Gewichtsverlust gewesen war. Also: sofort eingreifen und motivieren!

- 1 The Lancet 2018, doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
- 2 Cell Metabolism 2018, doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.003. Verfasst am 07.10.2018.

## Immer noch lesenswert

### Hyperdynamer Kreislauf bei der Leberzirrhose

Die – später sehr berühmt gewordenen – Hepatologen John F. Murray und Sheila Sherlock beschrieben 1958 zum ersten Mal, dass bei einer Leberzirrhose das erhöhte Blutvolumen überraschenderweise mit einer Erhöhung des Herzminutenvolumens (des Herzindex) assoziiert war. Die Kontrollen waren Proband(inn)en und Patient(inn)en mit extrahepatischer Portalvenenobstruktion. Die Forscher bemerkten auch eine ausgeprägte Vasodilatation und machten einen Bezug zu den effektiven

## Wussten Sie?

Welcher der folgenden Aussagen zur hypertrophen Kardiomyopathie sind richtig (mehr als eine richtige Antwort)?

- Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist ca. 45 Jahre.
- Die koexistente koronare Herzkrankheit determiniert die Prognose.
- Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz determinieren die Prognose.
- Kammerarrhythmien sind vor allem bei älteren Personen häufig.
- Mutationen von Sarkomergenen haben einen prognostisch negativen Einfluss auf den Verlauf.

Links-Rechts-Shunts in Form der Spider Naevi. Zitat: «If a vasodilator substance is present it might act generally and the increased flow be more apparent in the upper extremities due to the greater number of arteriovenous anastomoses in hands and forearms.» Wir wissen heute, dass die peripher wirkende, vasodilatatorische Substanz, zumindest prädominant, das endotheliale Nitratoxid (NO) ist.

*Am J Med 1958, doi.org/10.1016/0002-9343(58)90322-X. Verfasst am 07.10.2018.*

## Das hat uns gefreut

### Bessere Behandlung der Flussblindheit

Die Flussblindheit wird durch Mikrofilarien des adulten Parasiten/Wurmes *Onchocerca volvulus* (siehe Abb. 2) verursacht, die durch eine Fliege (*Simulium*) entlang von Fließgewässern in der Subsahara kutan oder okulär auf den Menschen übertragen werden. Eine Weiterentwicklung des bislang verwendeten Ivermectin heisst Moxidectin, das mit viel längerer Halbwertszeit die Mikrofilarien stärker und länger abtötete. Zwölf Monate nach Gabe einer Einzeldosis von Moxidectin waren fast 40% der Individuen noch frei von Filarien, verglichen mit lediglich 1,5% in der Ivermectin-Gruppe.

*The Lancet 2018, doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32844-1. Verfasst am 07.10.2018.*

## Das hat uns weniger gefreut

### Melatonin unwirksam im Spital

Bis zu einem Viertel der älteren Hospitalisierten entwickelt ein Delir, was in relevanter Weise durch die Verschiebung des zirkadianen Rhythmus und des Schlafentzuges mitbedingt ist. 3 mg Melatonin per os vermochte nicht, die im Spital subjektiv empfundene und objektiv gemessene Schlafdauer oder Schlafqualität zu beeinflussen. Melatonin hatte auch keinen Effekt auf die Verhinderung von Hospitalisations-induzierten deliranten Zuständen.

*Am J Med 2018, doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.009. Verfasst am 07.10.2018.*

## Auch noch aufgefallen

### Hüftfrakturen unter Protonenpumpen-inhibitoren

Wie in der Allgemeinbevölkerung erhöht eine sogenannte Protonenpumpeninhibitoren (PPI)-Therapie, nicht aber eine gastrale Säureblockade mit Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten wie Ranitidin und anderen, auch bei Patient(innen), die mit Hämodialyse behandelt werden, die Wahrscheinlichkeit, eine Fraktur zu erleiden (für die hier speziell untersuchten Hüftfrakturen) um etwa einen Fünftel. Die Risikoerhöhung ist unabhängig von der gewählten Dosis und anscheinend auch vom Typ des PPI. Die Mechanismen sind ungeklärt (Kalzium- und/oder Magnesiummalabsorption, Stürze oder knochenspezifische Effekte?).

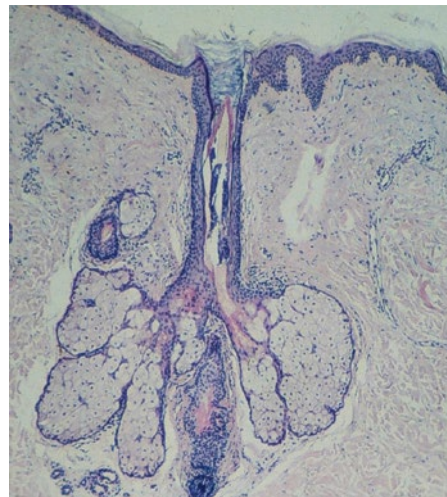
*CJASN 201, doi.org/10.2215/CJN.02190218. Verfasst am 04.10.2018.*

## Antwort auf das «Wussten Sie?»

Die Antworten A, C und E sind richtig.

Aus einer Kohorte mit fast 4600 Patient(innen) (Definition: anderweitig nicht erklärte linksventrikuläre Hypertrophie von >13 mm) ist zu lernen: Die hypertrophe Kardiomyopathie ist eine klinisch heterogene und genetisch multifaktorielle Erkrankung, deren Prognose durch gewisse Sarkomer-mutanten negativ beeinflusst wird. Mittleres Diagnosealter ist 45 Jahre. Die Prognose und die Morbidität sind schlechter respektive ausgeprägter, wenn sich die Krankheit schon vor dem 40. Lebensalter manifestiert. Kammerarrhythmien nehmen mit dem Alter ab (bei <40-Jährigen 32%, bei >60-Jährigen 1%), während das Vorhofflimmern und die Herzinsuffizienz zunehmen. Diese beiden Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren sind Ausdruck des progressiven (negativen) «remodelling» der Kammermuskulatur und erfordern eine lebenslange Betreuung der Patient(innen) und die Hoffnung auf neue in diese Prozesse eingreifende Interventionen.

*Circulation 2018, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200. Verfasst am 08.10.2018.*



**Abbildung 1:** Histologischer Schnitt durch einen Talgdrüsenfollikel: Hyperproliferation der Keratinozyten, verhorntes, abgeschilfertes Material behindert den normalen Talgabfluss, rundzellige perifollikuläre Entzündungsinfiltrate. Wir verdanken diese sehr schöne Abbildung Herrn Prof. S. Büchner (Basel).



**Abbildung 2:** Die Flussblindheit (Onchozekose) wird durch Mikrofilarien des Parasiten/Wurms *Onchocerca volvulus* verursacht (© CDC, Dr. Lee Moore, 1979).

## Neue Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA/GSLA)

# Dyslipidämien: Wie sind die neuen Empfehlungen in der Praxis anzuwenden?

Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Gérard Waeber<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Poliklinik, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital und Institut für Hausarztmedizin Bern (BIHAM), Universität Bern

<sup>b</sup> Abteilung für Medizin CHUV, Lausanne



Nicolas Rodondi



Gérard Waeber

In der vorliegenden Ausgabe des *Swiss Medical Forum* sind die neuen Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA/GSLA) zu finden; sie haben für Patienten, Praktiker und Versicherer einen grossen Impact.

Basieren die vorgeschlagenen Änderungen auf randomisierten Studien mit einem hohen Wirksamkeitsnachweis und gelten sie für die Mehrheit der Betroffenen? Im Jahr 2013 haben amerikanische Experten bereits die Indikationen für eine Dyslipidämie-Behandlung ausgeweitet [1], indem eine routinemässige Behandlung für jeden LDL-Cholesterin-Wert  $\geq 4,9$  mmol/l eingeschlossen wurde, indem das Verschreibungsalter für Statine bei Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie auf 12 Jahre gesenkt wurde und indem die zwei stärksten Statine (Rosuvastatin und Atorvastatin) in hohen Dosen für die Mehrzahl der Risikopatienten empfohlen wurden. Im Jahr 2014 beschloss die AGLA, den amerikanischen Empfehlungen nicht zu folgen, insbesondere um eine Überbehandlung von jungen Menschen mit einem blossen *Verdacht* auf familiäre Hypercholesterinämie zu vermeiden; ebenso wurde die Einschränkung der Auswahl der Statine nicht übernommen angesichts des nachgewiesenen Risikos für potentielle unerwünschte Wirkungen unter hochdosierten Statinen, besonders bei multimorbiden Patientinnen und Patienten [2]. Im Jahr 2016 hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) beschlossen, die amerikanischen Empfehlungen in groben Zügen zu übernehmen [3] und das Alter eines Behandlungsbeginns für Kinder mit *Verdacht* auf familiäre Hypercholesterinämie auf 8 Jahre zu senken. In diesem Zusammenhang hat auch die AGLA entschieden, ihre Empfehlungen zu überarbeiten, insbesondere um in Übereinstimmung mit der ESC zu bleiben.

Die AGLA hat gewisse Schweizer Eigenheiten beibehalten, die uns angesichts der epidemiologischen Situation in der Schweiz (geringes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu den nordischen Ländern oder Osteuropa) gerechtfertigt erscheinen. Der kardiovaskuläre Risiko-

Score der AGLA [4] wird weiterhin empfohlen, da er besser an unsere Bevölkerung angepasst ist und somit das Risiko einer «Überbehandlung» auf der Basis eines nicht an die Population angepassten prädiktiven Scores vermeidet; auch das Risiko, den Fokus nur auf relativ alte Menschen zu richten, wird vermieden im Gegensatz zum ESC-Score, der auf der kardiovaskulären Mortalität basiert (anstelle der kardiovaskulären Morbidität). Für den Grossteil der Bevölkerung mit geringem Risiko, definiert durch ein kardiovaskuläres Risiko  $< 10\%$  über 10 Jahre nach dem AGLA-Score [4], werden nur Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten ohne Medikation vorgeschlagen.

Die neuen Richtlinien der AGLA folgen den Kardiologen, indem sie anerkennen, dass Nüchtern-Lipidmessungen nicht immer erforderlich sind. Die AGLA weist jedoch deutlich auf die Grenzen dieser Massnahme hin, insbesondere für Patienten mit Hypertriglyzeridämie oder Diabetiker, bei denen der LDL-Spiegel falsch tief werden kann, wenn sie nicht fasten.

Unter den kontrovers diskutierten Fragen empfiehlt die AGLA wie die Amerikaner und die ESC eine Behandlung aller Patienten mit LDL-Werten  $\geq 4,9$  mmol/l. Ist das gerechtfertigt? Leider gibt es keine randomisierten Studien, die diese Frage beantworten. Das Ziel dieser Schwelle ist es, eine familiäre Hypercholesterinämie nicht zu übersehen, da diese Erkrankung oft im Alter zwischen 20 und 60 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis verursacht. Ein solcher Schwellenwert hat jedoch für eine familiäre Hypercholesterinämie einen positiven Vorhersagewert von nur 11% [5], und 7% der Erwachsenen haben einen LDL-Wert  $\geq 4,9$  [6] (Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie: 0,5% der Erwachsenen). Das Alter für den Beginn der Behandlung bei dieser Krankheit wurde ebenfalls auf 8 Jahre gesenkt, ohne dass klare Beweise für einen Vorteil eines so frühen Therapiebeginns im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse vorliegen, wo doch die meisten Ereignisse in einem Alter über 30 Jahren auftreten [7]. Es erscheint daher sinnvoll, eine individuelle Bewertung jeder Pati-



entin und jedes Patienten mit einer genauen klinischen Diagnostik vorzunehmen, insbesondere mit Hilfe klinischer Anzeichen wie frühem Arcus lipoides corneae oder Sehnenxanthomen (sehr spezifisch), um eine übermässige Medikamentenverschreibung zu vermeiden.

Im Hinblick auf neue PCSK9-Inhibitoren sind die Empfehlungen der AGLA etwas konservativer als jene der ESC, die grosse Patientengruppen umfassen, einschliesslich Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie, muskuläre Unverträglichkeit gegenüber Statinen (bis zu 20% der behandelten Patienten!) und sogar Patienten mit sonografisch nachgewiesenen Karotis-Plaques [8]. Den Einschränkungen durch das BAG folgend, sind die Schweizer Empfehlungen restriktiver und fokussieren vor allem auf Patienten mit einem grossen kardiovaskulären Risiko oder mit Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie. Es handelt sich jedoch, wie oben bereits erwähnt, um Patienten mit Verdacht auf diese Erkrankung. Eine Verbesserung der Prognose durch Hinzufügen dieser neuen Medikamente zu den Statinen wurde bisher nur bei Patienten gezeigt, die bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung haben [9]. Bei einer Abnahme des LDL-Cholesterins >50% war der Vorteil kleiner als erwartet, mit einer Senkung des relativen Risikos kardiovaskulärer Ereignisse um 15% und des absoluten Risikos um 1,5%, entsprechend einer Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) von 67 über 2 Jahre hinweg. Die Kosten bleiben ebenfalls relativ hoch bei USD 350 000/QALY [10], was viel höher ist als die USD 100 000/QALY, die für die Qualifikation als kosteneffektive Behandlung akzeptiert werden. In diesem Kontext scheint es derzeit sinnvoll, diese Behandlung vor allem auf Personen mit sehr hohem Risiko zu beschränken und gleichzeitig auf eine schnelle Senkung der Kosten zu hoffen.

Eine relativ kontroverse Empfehlung sind die Zielwerte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz: LDL <1,8 mmol/l bei einer Clearance <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (sehr hohes Risiko) und <2,6 mmol/l für eine Clearance <60 (hohes Risiko). Welche Belege gibt es für diese Ziele? Studien bei Dialysepatienten zeigten enttäuschende Ergebnisse ohne Nutzen für das kardiovaskuläre Risiko. Bei Patienten mit weniger fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung zeigte vor allem die SHARP-Studie [11], dass eine Kombination von Simvastatin 20 mg und Ezetimib 10 mg zu einer relativen Risikoreduktion von 17% für grosse kardiovaskuläre Ereignisse führte, bei einer absoluten Risikoreduktion von 2,1%. Keine Studie hat jedoch verschiedene LDL-Zielwerte getestet, im Ge-

gensatz zum akuten Koronarsyndrom, für welches Untersuchungen gezeigt haben, dass ein Zielwert <1,8 eine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose ermöglicht. Es erscheint daher vernünftig, wenn praktizierende Ärztinnen und Ärzte diese Empfehlungen mit Vorsicht anwenden, insbesondere bei älteren multimorbiden Patienten, die häufig Polypharmazie, eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion und daher ein erhöhtes Risiko für Statin-Intoleranz und unerwünschte Wirkungen einschliesslich Rhabdomyolyse mitbringen.

Zusammenfassend erscheint es uns vernünftig, dass praktizierende Ärzte der Mehrheit der AGLA-Empfehlungen folgen, jedoch bestimmte Empfehlungen mit Vorsicht und gemäss ihrer eigenen klinischen Beurteilung anwenden, um eine Übermedikation zu vermeiden. Für die Zukunft scheint uns wesentlich, dass die Empfehlungen von Fachgruppen auf klaren Beweisen für eine Verbesserung der Prognose der Patientinnen und Patienten basieren und dass in jeder Empfehlung ein Evidenzgrad angegeben wird!

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Stone NJ. Reducing residual risk in secondary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2012;125(16):1958–60.
- 2 Nanchen D, von Eckardstein A, Riesen W, et al. Prise en charge du cholestérol pour prévenir le risque cardiovasculaire: recommandations américaines 2013. *Forum Med Suisse*. 2014;14(19).
- 3 Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
- 4 AGLA. Swiss Atherosclerosis Association <https://www.agla.ch>.
- 5 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956–64.
- 6 Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
- 7 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1384–94.
- 8 Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2245–55.
- 9 Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(8):787–8.
- 10 Lyko C, Blum M, Aubert C, Gencer B, Rodondi N, Collet TH. Inhibiteurs de PCSK9. *Forum Med Suisse*. 2017;17(45):8.
- 11 Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181–92.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi  
Medizinische Poliklinik  
Klinik für Allgemeine  
Innere Medizin  
Inselspital und Institut  
für Hausarztmedizin  
Bern (BIHAM)  
Universität Bern  
CH-3010 Bern  
[Nicolas.Rodondi\[at\]insel.ch](mailto:Nicolas.Rodondi[at]insel.ch)

## Fokus auf Dyslipidämie

# Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose 2018: Update der AGLA

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein<sup>a</sup>, Prof. em. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen<sup>b</sup>, PD Dr. med. David Carballo<sup>c</sup>, Prof. Dr. med. Augusto Gallino<sup>d</sup>, Prof. Dr. med. Georg Noll<sup>e</sup>, PD Dr. med. Rubino Mordasini<sup>f</sup>, PD Dr. med. David Nanchen<sup>g</sup>, PD Dr. med. Isabella Sudano<sup>h</sup>, Prof. Dr. med. Jürg H. Beer<sup>i</sup>; im Namen der Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)

<sup>a</sup> Institut für Klinische Chemie, UniversitätsSpital Zürich; <sup>b</sup> Emeritus Zentrum für Labormedizin, St. Gallen; <sup>c</sup> Service de Cardiologie, HUG;

<sup>d</sup> Cardiologia-Angiologia, Ospedale Regionale Valli, Bellinzona; <sup>e</sup> HerzKlinik Hirslanden, Zürich; <sup>f</sup> Praxis für Innere Medizin und Kardiologie, Bern;

<sup>g</sup> Policlinique médicale universitaire, Lausanne; <sup>h</sup> Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich; <sup>i</sup> Innere Medizin, Kantonsspital Baden

Die Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), eine Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) und Mitglied der «International Atherosclerosis Society» (IAS), hat Anfang 2018 ihre Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose aktualisiert und eine neue Version des gleichnamigen AGLA-Pocketguides herausgegeben.

## Einleitung

Der Pocketguide «Prävention der Atherosklerose», der seit 2003 erscheint und zuletzt 2014 aktualisiert wurde, fasst die jeweils aktuellsten Guidelines der «European Society of Cardiology» (ESC) und der «European Atherosclerosis Society» (EAS) zusammen und passt sie an die Situation in der Schweiz, einem Land mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko, an. Die AGLA-Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose stellen die medizini-

sche Richtschnur für ein effizientes medizinisches Vorgehen zur Abklärung, Schätzung und Beurteilung des kardiovaskulären Risikos in der Schweiz dar und skizzieren die Behandlungsstrategien für pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen.

Die 6. Auflage des Pocketguides «Prävention Atherosklerose 2018», der den Zusatz «Fokus auf Dyslipidämie» im Titel trägt, wurde gegenüber der Vorgängerversion von 2014 nicht nur inhaltlich aktualisiert, sondern auch substanziell erweitert (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Inhalt des AGLA-Pocketguides «Prävention der Atherosklerose 2018 – Fokus auf Dyslipidämie».

### Indikationen für eine kardiovaskuläre Risikoabklärung

#### AGLA-Empfehlungen 2018

Kardiovaskuläre Risikokategorien

Schätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos mit dem AGLA-Risiko-Score

#### ESC/EAS-Empfehlungen 2016

Kardiovaskuläre Mortalitätsrisiken nach ESC/EAS

Risikofaktoren und relatives Risiko

#### Allgemeine Empfehlungen

Abklärung einer familiären Hyperlipidämie (neu)

Bei der Risikoberechnung nicht berücksichtigte Risikofaktoren und Risikomarker

#### AGLA-Empfehlungen 2018

Allgemeine Behandlungsstrategien bei kardiovaskulären Risikofaktoren und Zielwerte (stark erweitert)

Diagnostik und Zielwerte bei Dyslipidämie (neu)

Behandlungsstrategien bei Dyslipidämien – Therapie der Hypercholesterinämie (stark erweitert)

Labormonitoring unter Cholesterinsenker-Therapie (erweitert)

### Zusammenfassung der relevanten Lipid-Zielwerte pro Risikokategorie (neu)

### Websites und Literatur

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 973 in dieser Ausgabe.



Arnold von Eckardstein

AGLA: Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose; ESC: «European Society of Cardiology»; EAS: «European Atherosclerosis Society»



## Basis der AGLA-Empfehlungen 2018

Die, wie ersichtlich, noch stärker als bisher auf den Risikofaktor Fettstoffwechselstörungen ausgerichteten neuen AGLA-Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose berücksichtigen vor allem die beiden 2016 aktualisierten, gemeinsamen Guidelines der ESC und der EAS zum Management der Dyslipidämie [1] sowie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen [2].

Die ESC/EAS-Guideline zur Behandlung der Dyslipidämie plädiert vor allem für eine effiziente Kontrolle des LDL-Cholesterins (LDL-C) mit risikoabhängigen Zielwerten als primären Parameter der kardiovaskulären Prävention, weil durch die Senkung des LDL-C nach wie vor am besten eine effiziente Risikoreduktion erzielt werden kann [1]. Die Dyslipidämie-Guideline von ESC und EAS ist konzeptionell in Übereinstimmung mit der kurz zuvor publizierten Guideline zur kardiovaskulären Prävention [2].

Letztere schlägt erstmals eine Einteilung in individualisierte Interventionen zur Reduktion von Risikofaktoren vor und bezieht bei der Risikoberechnung nicht berücksichtigte zusätzliche Risikofaktoren und -marker sowie psychosoziale Risikofaktoren mit ein. Dank dieser kann – vor allem in Grenzfällen – die mit klassischen Risikofaktoren ermittelte Zuteilung zu einer Risikokategorie durch nachträgliche Reklassifizierung angepasst werden [2].

Zudem stützen sich die aktualisierten AGLA-Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose auf das Consensus-Statement der ESC/EAS-Taskforce (Update 2017) zum Einsatz von Hemmern der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, das heisst mit klinisch bestätigter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung («atherosclerotic cardiovascular disease»

[ASCVD]) oder familiärer Hypercholesterinämie (FH) [3]. So wurde in den neu aufgelegten Pocketguide auch ein Kapitel zur Abklärung der FH aufgenommen. Berücksichtigt wurde auch ein 2016 publiziertes Joint-Consensus-Statement der EAS und der «Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine» (EFLM), das die Bedeutung des Nüchternstatus bei der Bestimmung des Lipidprofils relativiert beziehungsweise diejenigen Situationen listet, wo eine Nüchternblutanalyse empfohlen ist (siehe unten) [4].

Im vorliegenden Beitrag werden die Eckpunkte der aktualisierten AGLA-Empfehlungen respektive die wichtigsten Inhalte des neuen Pocketguides erläutert.

## Was ist unverändert seit 2014?

Unverändert geblieben gegenüber den AGLA-Empfehlungen von 2014 sind die Kriterien für die Einteilung in die vier kardiovaskulären Risikokategorien als zentrale Grundlage für die risiko- und zielwertorientierte Behandlung von Risikofaktoren in der kardiovaskulären Prävention. Einziger Unterschied ist, dass beim hohen Risiko ein Blutdruck von >180/100 mm Hg statt zuvor >160/100 mm Hg als Schwellenwert gilt (Tab. 2).

Für die Senkung des LDL-C bei Patienten mit sehr hohem Risiko gilt weiterhin ein Zielwert (Zielbereich) von <1,8 mmol/l, für Patienten mit hohem Risiko von <2,6 mmol/l. Bei moderatem Risiko sollte ein LDL-C-Wert von <3,0 mmol/l angestrebt werden, während bei niedrigem Risiko kein Zielwert existiert und lediglich eine Optimierung des gesundheitsbezogenen Lebensstils vorgenommen werden sollte.

## Risiko-Scores nach EAS/EAS und AGLA

Nicht verändert gegenüber 2014 haben sich auch die Zahlenwerte in den Tabellen für den ESC/EAS-SCORE («systemic coronary risk estimation»; für die Schweiz: Chart-Version für Regionen mit niedrigem kardiovaskulärem Krankheitsrisiko) und der AGLA-Risiko-Score nach dem PROCAM-Weibull-Modell. Der AGLA-Score im Pocketguide eignet sich zur Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos bei Menschen bis 75 Jahre, falls diese nicht direkt, das heisst über die Merkmale, den Kategorien «sehr hohes Risiko» oder «hohes Risiko» zugeordnet werden können. Bei einer Gesamtpunktzahl von grösser oder gleich dem alters- und geschlechtsentsprechenden Wert fällt die betreffende Person in die Kategorie «hohes Risiko» (10-Jahres-Risiko >20%). Aus Platzgründen sind im Pocketguide nur die Schwellenwerte für dieses (hohe) kardiovaskuläre Risiko dargestellt. Für eine differenziertere Risikobestimmung wird auf die elektronische Version des AGLA-Risiko-Rechners auf [www.agla.ch](http://www.agla.ch) verwiesen.

**Tabelle 2:** Kardiovaskuläre Risikokategorien.

### Patienten werden in vier Risikokategorien eingeteilt:

<b>Sehr hohes Risiko</b>	Bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen/Atherosklerose <sup>1</sup> Diabetes mellitus Typ 2; Diabetes mellitus Typ 1 mit Endorganschäden wie Mikroalbuminurie Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Hohes Risiko</b>	10-Jahres-Risiko <sup>2</sup> >20% Stark erhöhte einzelne Risikofaktoren: LDL-Cholesterin >4,9 mmol/l; Blutdruck >180/110 mm Hg Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Moderates Risiko</b>	10-Jahres-Risiko <sup>2</sup> 10–20% Risiko beeinflusst durch weitere Risikofaktoren
<b>Niedriges Risiko</b>	10-Jahres-Risiko <sup>2</sup> <10%

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

<sup>1</sup> Vorgängiger Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisation und andere arterielle Revaskularisationsverfahren, Hirnschlag/transient ischämische Attacke, Aortenaneurysma, periphere arterielle Verschlusskrankheit.

<sup>2</sup> Absolutes Risiko in %, innerhalb von 10 Jahren ein tödliches Koronareignis oder einen nichttödlichen Myokardinfarkt zu erleiden.

## Was ist neu?

### Bei den Risikoberechnungen nicht berücksichtigte Faktoren und Marker

Wesentlich ausführlicher und detaillierter als bisher wird in der Neuauflage die Bedeutung von Risikofaktoren und -markern behandelt, die in den Berechnungen zur Bestimmung des 10-Jahres-Risikos mit dem SCORE-Chart von ESC/EAS oder dem AGLA-Risiko-Rechner nicht berücksichtigt sind. Die wichtigsten sind psychosoziale Risikofaktoren, weitere Lipidparameter (Non-HDL-Cholesterin [Non-HDL-C], Apolipoproteine A1 [ApoA-I] und B [ApoB], Lipoprotein(a) [Lp(a)] etc.), Biomarker (Albuminurie, BNP/NT-proBNP, sensitives kardiales Troponin), metabolisches Syndrom und Autoimmunerkrankungen. Mit der Bestimmung dieser zusätzlichen Risikofaktoren kann vor allem in Grenzfällen die Risikozuteilung optimiert werden.

### Allgemeine Behandlungsstrategien bei kardiovaskulären Risikofaktoren und Zielwerte

Grundlegend überarbeitet, neu gegliedert und inhaltlich ausgebaut wurde das Kapitel «Behandlungsstrategien bei kardiovaskulären Risikofaktoren». Neu werden zunächst die «Allgemeinen Behandlungsstrategien bei kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Zielwerte» (Lebensstil, psychosoziale Faktoren, Inaktivität, Rauchen, Ernährung, Körpergewicht, Diabetes mellitus und Hypertonie) behandelt. Dieser Abschnitt enthält zudem eine ausführliche Beschreibung vieler praxisrelevanter Angaben wie zum Beispiel Indikationswerte für ein differenziertes Vorgehen bei Interventionen. Auf das in Vorversionen des Pocketguides enthaltene Kapitel zu thrombozytenaggregationshemmenden Therapien wurde in der Neuauflage aus Platzgründen verzichtet; stattdessen wird auf den AGLA-Pocketguide «Antithrombotika» verwiesen.

Nach den «Allgemeinen Behandlungsstrategien» kommt der Risikofaktor Lipide mit dem eigenen Kapitel «Diagnostik, Beurteilung und Behandlung von Dyslipidämien» auf zwei Seiten ausführlich zur Sprache. Neben den jeweiligen Zielwerten werden für die Parameter Gesamtcholesterin (TC), LDL-C, HDL-C, Triglyzeride (TG), Non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA-I, Apo B und Lp(a) sowohl der diagnostische Wert respektive Nutzen für die Risikostratifizierung als auch die jeweilige Bedeutung als Screening-Parameter angegeben (Tab. 3).

### Bemerkungen zur Präanalytik und Analytik bei Dyslipidämien

Entgegen früheren Meinungen kann das Plasma-Lipidprofil gemäss einem Consensus-Statement der EAS und

der EFLM [4] in den meisten Fällen auch *nach* Nahrungseinnahme erstellt werden. In folgenden Situationen wird eine Nüchternblutentnahme jedoch empfohlen: Nicht-Nüchtern-TG >5mmol/l; bekannte Hypertriglyzeridämie; nach Hypertriglyzeridämie-induzierter Pankreatitis; vor Beginn einer medikamentösen Therapie mit schwerer Hypertriglyzeridämie als möglicher Nebenwirkung; wenn zusätzliche Analysen gefordert sind, die nüchtern zu bestimmen sind, zum Beispiel Nüchtern-Glukose; therapeutisches Medikamenten-Monitoring.

Zu beachten ist, dass die Lipidwerte und damit das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetespatienten unterschätzt werden können, weil letztere um bis zu 0,6 mmol/l tiefere LDL-C-Werte aufweisen, sofern die Werte nicht nüchtern abgenommen werden; allenfalls kann das Non-HDL-Cholesterin berücksichtigt werden.

Auch die Vorgaben zur Behandlung der Dyslipidämien sind in den neuen AGLA-Empfehlungen wesentlich ausführlicher und spezifischer dargestellt. Augenscheinlichste Neuerung in diesem Zusammenhang ist ein übersichtliches, nach Risikogruppen gegliedertes Flowchart, das die Behandlungsstrategien bei der Therapie der Hypercholesterinämie zusammenfasst (Abb. 1).

### Neue Cholesterinsenker-Klasse: PCSK9-Hemmer

Integriert in den obigen Algorithmus zur Hypercholesterinämiebehandlung wurden auch die Kriterien sowie die LDL-C-Indikations- und -Zielwerte für den Einsatz der neuen Klasse der PCSK9-Hemmer gemäss der aktuellsten ESC/EAS-Konsensusempfehlung [3] sowie gemäss der Limitatio des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) für die beiden in der Schweiz verfügbaren Medikamente, Evolocumab und Alirocumab. PCSK9 steht für Proproteinkonvertase vom Subtilisin/Kexin-Typ 9. Durch die Hemmung dieses regulatorischen Enzyms wird der intrazelluläre Abbau der LDL-C-Rezeptoren gebremst und deren Recycling gefördert. Indem sich dank PCSK9-Hemmung die Rezeptordichte auf der Oberfläche der Hepatozyten erhöht, kann von der Leber mehr LDL-C aus dem Blut resorbiert werden. Durch die Gabe von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu Statinen lässt sich der LDL-C-Spiegel um zusätzliche 50–70% senken.

Die ESC/EAS-Expertengruppe empfiehlt die Anwendung von PCSK9-Inhibitoren, wenn es nicht gelingt, bei Patienten mit bestätigter ASCVD oder mit heterozygoter FH (mit Evolocumab auch homozygoter FH) den LDL-C-Zielwert mit einem Statin in maximal verträglicher Dosis (40–80 mg Atorvastatin oder 20–40 mg Rosuvastatin pro Tag) mit oder ohne zusätzliche Gabe von Ezetimib zu erreichen [3].

Vergütet werden die 2017 in die Spezialitätenliste aufgenommenen PCSK9-Hemmer – jeweils begleitend zu einer Diät und zusätzlich zu einer intensivierten LDL-C-senkenden Statintherapie mit mindestens zwei verschiedenen Statinen in maximal verträglicher Dosierung und mit oder ohne Ezetimib über mindestens drei Monate – wie folgt:

- in der Primärprävention bei Patienten mit FH (LDL-C >5 mmol/l, >4,5 mmol/l mit zusätzlichen Risikofaktoren);
- in der Sekundärprävention bei Patienten mit sehr hohem Risiko, das heisst mit bestätigter ASCVD (LDL-C >3,5 mmol/l) oder bei progredienter ASCVD (LDL-C >2,6 mmol/l).

**Tabelle 3:** Diagnostik und Zielwerte bei Dyslipidämien.

Lipidparameter	Screening	Diagnose; Risikostratifizierung	Zielwerte
Gesamt-Cholesterin (TC)	Stark empfohlen	Unzureichend	Nur wenn LDL-C nicht verfügbar
LDL-C	Primär empfohlen	Primär empfohlen	<i>Sehr hohes Risiko:</i> <1,8 mmol/l <i>Hohes Risiko:</i> <2,6 mmol/l <i>Moderates Risiko:</i> <3,0 mmol/l <i>Niedriges Risiko:</i> kein Zielwert; Optimierung des Lebensstils
HDL-C	Stark empfohlen	Stark empfohlen	Kein Behandlungsziel Tiefes HDL-C geht mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko einher; ein sehr hohes HDL-C verringert das kardiovaskuläre Risiko jedoch nicht. Bei isoliert niedrigem HDL-C (<1 mmol/l, TG <2,3 mmol/l) Korrektur von Lebensstilfehlern und anderen Risikofaktoren
Triglyzeride (TG)	Empfohlen	Empfohlen	<b>Moderate Hypertriglyzeridämie (2,3–10,0 mmol/l):</b> <i>Primäres Therapieziel:</i> – Prävention der akuten Pankreatitis – TG senken, Chylomikronämie eliminieren <i>Sekundäres Therapieziel:</i> – Grunderkrankungen behandeln (z.B. dekompensierter Diabetes, Alkoholabusus) – LDL-C, non-HDL-C auf Zielwerte senken <b>Schwere Hypertriglyzeridämie (&gt;10 mmol/l):</b> <i>Primäres Therapieziel:</i> – LDL-C auf Zielwerte senken gemäss Risikokategorie – Non-HDL-C auf Zielwerte senken <i>Sekundäres Therapieziel:</i> – Grunderkrankungen ausschliessen bzw. behandeln
Non-HDL-C (= TC minus HDL-C = Total der atherogenen Lipoproteine)	Generell empfohlen, zumal im Lipidstatus ohne Mehrkosten leicht zu rechnen und verfügbar. Speziell relevant bei: – Hypertriglyzeridämie, vor allem wenn LDL-C nicht mehr berechnet werden darf (wenn TG >4,6 mmol/l) – Metabolischem Syndrom – Diabetes mellitus Typ 2		<i>Sehr hohes Risiko:</i> <2,6 mmol/l <i>Hohes Risiko:</i> <3,4 mmol/l <i>Moderates Risiko:</i> <3,8 mmol/l (der Zielwert berechnet sich als LDL-C + 0,8 mmol/l)
Ratios: TC/HDL-C ApoB/ApoA-I	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Keine Zielwerte vorhanden
ApoB	Bedenkenswert bei: – Metabolischem Syndrom – Diabetes mellitus Typ 2 – Hypertriglyzeridämie (weil dadurch die LDL-C-Bestimmung ungenau ist) – Non-HDL-C ist gleichwertig aber kostengünstiger		<i>Sehr hohes Risiko:</i> <0,8 g/l <i>Hohes Risiko:</i> <1,0 g/l
Lp(a)	Bedenkenswert bei Patienten mit: – frühzeitiger koronarer Herzkrankheit – familiärer Hyperlipidämie – positiver Familienanamnese bezüglich frühzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen und/oder erhöhtes Lp(a) – rezidivierender kardiovaskulärer Erkrankung trotz optimaler Lipidsenkung – moderatem Risiko zur besseren Beurteilung des kardiovaskulären Risikos – intraindividuell sehr stabil; muss in der Regel nur einmalig bestimmt werden		Risikoschwellenwerte, keine Behandlungsziele Kontrovers wegen unterschiedlicher Studienergebnisse: Lp(a) <75 nmol/l (<300 mg/l) laut der meisten Studien Gemäss ESC/EAS-Empfehlungen: Lp(a) <120 nmol/l (<500 mg/l)

C: Cholesterin; ApoA-I: Apolipoprotein A1; ApoB: Apolipoprotein B; Lp(a): Lipoprotein a; ESC: «European Society of Cardiology»; EAS: «European Atherosclerosis Society»



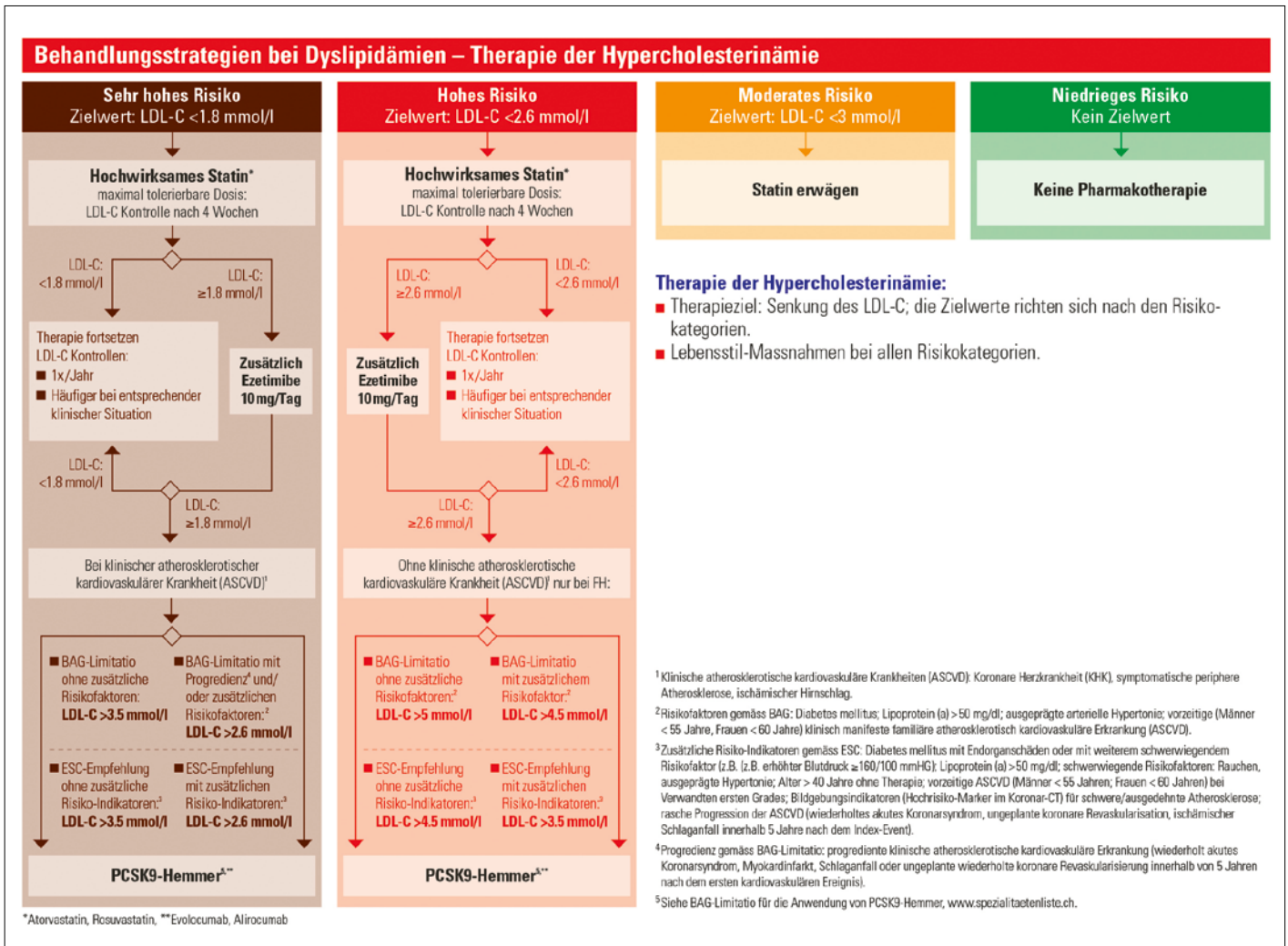


Abbildung 1: Behandlungsstrategien bei Dyslipidämien – Therapie der Hypercholesterinämie (© AGLA, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

### Behandlung von Hypertriglyzeridämien und gemischten Hyperlipidämien

Auch die Therapie der Hypertriglyzeridämie (moderat: TG 2–10 mmol/l bzw. schwer: TG >10 mmol/l) und der gemischten Hyperlipidämie (TC >6 mmol/l, TG >2 mmol/l) wird im neuen Pocketguide ausführlich abgehandelt. Auf zwei Seiten findet sich eine tabellarische Auflistung der Therapieziele und der wichtigsten nichtpharmakologischen und pharmakologischen Interventionen.

### Labormonitoring

Im Kapitel «Labormonitoring unter Cholesterinsenker-Therapie» wurde analog zum «Kontrollschema unter Statintherapie» ein «Kontrollschema für PCSK9-Hemmer» aufgenommen. Im Unterschied zur Therapie mit Statinen ist beim Einsatz von PCSK9-Hemmern vor Therapiebeginn keine Bestimmung der Leberenzym Spiegel oder der Creatinkinase (CK) erforderlich. Nach

Therapiebeginn oder im Langzeitverlauf ist bei PCSK9-Hemmern jeweils nur die Evaluation der LDL-Senkung angezeigt. Sechs Monate nach Therapiebeginn muss als Voraussetzung für die weitere Kostenübernahme einer PCSK9-Therapie eine LDL-C-Reduktion von 40% gegenüber Ausgangswert oder ein LDL-C <1,8 mmol/l erreicht werden (bei Evolocumab: ausser bei homozygoter Hypercholesterinämie). Das Therapiemanagement bei Statinintoleranz ist im separaten AGLA-Pocketguide «Statinintoleranz/FH» beschrieben.

### Zusammenfassung: Zielwerte aller Lipide pro Risikokategorie

Ein praktisches Tool findet sich am Ende des Pocketguides: In einer tabellarischen Zusammenfassung sind die Zielwerte aller relevanten Lipidparameter (LDL-C, Non-HDL-C, HDL-C, TC, TG) für die verschiedenen und farblich entsprechend markierten Risikogruppen übersicht-

Zusammenfassung		ZIELWERTE (ZW)				
	Kardiovaskuläre Risikokategorien (AGLA)	LDL-C	Non-HDL-C (=TC minus HDL-C) <sup>1</sup>	HDL-C	Gesamt-Cholesterin (TC)	Triglyzeride (TG)
<b>Sehr hohes Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen/Atherosklerose<sup>1</sup></li> <li>■ Diabetes mellitus Typ 2; Diabetes mellitus Typ 1 mit Endorganschäden wie Mikroalbuminurie</li> <li>■ Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>	<1.8 mmol/l	<2.6 mmol/l (ZW = LDL-C + 0.8 mmol/l)	<p><b>Kein Behandlungszielwert, aber zur Risikoabschätzung sehr empfohlen.</b></p> <p>Tiefes HDL-C geht mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einher; ein sehr hohes HDL-C vermag das kardiovaskuläre Risiko jedoch nicht zu verringern. Bei isoliert niedrigem HDL-C (&lt;1 mmol/l, TG &lt;2.3 mmol/l) Korrektur von Lebensstilfehlern und anderer Risikofaktoren.</p>	<p><b>Kein Behandlungszielwert, aber zur Risikoabschätzung sehr empfohlen.</b></p> <p>Als Lipid-Zielwerte sind die LDL-C-Werte zu bestimmen.</p>	<p><b>Moderate Hypertriglyzeridämie (2–10 mmol/l)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Primäres Therapieziel: LDL-C auf Zielwerte senken gemäss Risikokategorie; Non-HDL-C auf Zielwerte senken</li> <li>■ Sekundäres Therapieziel: Grunderkrankungen behandeln</li> </ul> <p><b>Schwere Hypertriglyzeridämie (&gt;10 mmol/l)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Primäres Therapieziel: Prävention der akuten Pankreatitis; Triglyzeride senken, Chylomikronämie eliminieren</li> <li>■ Sekundäres Therapieziel: Grunderkrankungen behandeln; LDL-C und Non-HDL-C auf Zielwerte senken</li> </ul> <p><b>Gemischte Hyperlipidämie (TC &gt;6 mmol/l, TG &gt;2 mmol/l)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Primäres Therapieziel: LDL-C auf Zielwerte senken gemäss Risikokategorie; Non-HDL-C auf Zielwerte senken</li> <li>■ Sekundäres Therapieziel: Grunderkrankungen ausschliessen bzw. behandeln</li> </ul>
<b>Hohes Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 10-Jahres-Risiko<sup>2</sup> &gt;20 %</li> <li>■ Stark erhöhte einzelne Risikofaktoren: LDL-C &gt;4.9 mmol/l; Blutdruck &gt;180/110 mmHg</li> <li>■ Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR 30–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>	<2.6 mmol/l	<3.4 mmol/l (ZW = LDL-C + 0.8 mmol/l)			
<b>Moderates Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 10-Jahres-Risiko<sup>2</sup> 10–20 %</li> <li>■ Risiko beeinflusst durch weitere Risikofaktoren</li> </ul>	<3.0 mmol/l	<3.8 mmol/l (ZW = LDL-C + 0.8 mmol/l)			
<b>Niedriges Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 10-Jahres-Risiko<sup>2</sup> &lt;10 %</li> </ul>	kein Zielwert: Optimierung des Lebensstils	kein Zielwert			

**Allgemeine Therapieempfehlungen**  
 Vor pharmakologischen Interventionen sollen die Lebensstil-Parameter des Patienten beachtet und mittels Beratung optimiert werden (Aktivität, Ernährung, Körpergewicht).  
**Ausnahme:** In der **Sekundärprävention** soll mit beiden Massnahmen gleichzeitig begonnen werden.

1 Vorgängiger MI, ACS, koronare Revaskularisation und andere arterielle Revaskularisationsverfahren, Hirn Schlag/Transitorisch-ischämische Attacke, Aortenaneurysma, Periphere arterielle Verschlusskrankheit.  
 2 Absolutes Risiko in %, innerhalb von 10 Jahren ein tödliches Koronareignis oder einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu erleiden.  
 3 Total der atherogenen Lipoproteine.

Abbildung 2: Zusammenfassung der Risikokategorien und der entsprechenden Lipidzielwerte (© AGLA, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Korrespondenz:  
 Prof. em. Dr. Dr. h.c.  
 Walter F. Riesen  
 Hintergasse 65  
 CH-8253 Diessenhofen  
 wf.riesen[at]bluewin.ch

lich dargestellt (Abb. 2). Die Zusammenfassung kann auf der AGLA-Website als PDF kostenlos heruntergeladen werden. Der Pocketguide selbst kann in gedruckter Form im Shop auf [www.agla.ch](http://www.agla.ch) bestellt werden.

**Disclosure statement**

AvE reports personal fees from Amgen and Sanofi Aventis, outside the submitted work; as well as a Membership in the Executive Committees of AGLA and the European Atherosclerosis Society whose guidelines are promoted by the article. WFR reports fees for advisory board participation and speaker honoraria from Amgen, MSD, Sanofi, Recordati, Schwabe. DC reports travel support, honoraria for consulting or lecturing from Amgen, Sanofi, MSD, Bayer, outside submitted work. AG reports personal fees from Menarini, Recordati, Amgen, Sanofi, outside the submitted work. GN reports consulting service for Amgen, Sanofi, MSD; speaker for MSD, Sanofi, Amgen. RM reports no financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article. DN reports fees paid to the Policlinique Médicale Universitaire Lausanne to conduct clinical research on PCSK9 inhibitors drugs from Amgen and Pfizer, outside the submitted work. IS reports travel support, honoraria for consulting or lecturing from Amgen, Sanofi, MSD, Recordati, Menarini, Servier. JHB reports grant support from SNF and Swiss Heart Foundation, and honoraria for consulting or lecturing from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer, Astra Zeneca.

**Literatur**

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2018.03407>.

**Quintessenz**

- Kardiovaskuläre Risikostratifizierung, Kontrolle des LDL-Cholesterins mit risikoabhängigen Zielwerten und Lifestyle-/Ernährungs-Massnahmen als unveränderte Säulen der kardiovaskulären Prävention.
- <1,8 mmol/l als LDL-Cholesterin-Zielwert (Zielbereich) bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko.
- Statine weiterhin Mittel der 1. Wahl; bei Hochrisikopatienten (klinisch bestätigte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung [ASCVD]), familiäre Hypercholesterinämie) kann zusätzlich der Einsatz von PCSK9-Hemmern erwogen werden (gemäss Swissmedic-Zulassung und Limitatio des BAG).

## Eine haarige Angelegenheit in Differentialdiagnostik und Therapie

## Hirsutismus

Dr. med. Fahim Ebrahimi<sup>a</sup>, Dr. med. Alexander Kutz<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain<sup>a</sup>,  
Prof. Dr. med. Emanuel Christ<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Endokrinologie, Diabetes, Metabolismus, Universitätsspital Basel, Basel



Hirsutismus, definiert als männlicher Behaarungstyp bei der Frau, stellt bei ihr eine der häufigsten endokrinologischen Störungen dar. Er nimmt grossen Einfluss auf die Lebensqualität und Psyche der betroffenen Patientinnen. Da selten auch eine schwerwiegende Erkrankung zugrunde liegen kann, ist eine ausführliche Abklärung unabdingbar.

### Einleitung

Ursächlich liegt dem Hirsutismus bei prämenopausalen Patientinnen meist eine gutartige Pathologie (polyzystisches Ovarsyndrom) zugrunde, allerdings kann er in seltenen Fällen auch das erste Zeichen einer ernsthaften Grunderkrankung sein (Androgen-produzierender Tumor) und bedarf daher einer systematischen Abklärung. Grundsätzlich ist der Hirsutismus das Zeichen einer vermehrten Androgenwirkung und in den meisten Fällen mit einer Hyperandrogenämie assoziiert. Diese wiederum kann bei betroffenen Frauen zu Infertilität führen und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert sein. Aus aktuellen Erhebungen wird ersichtlich, dass die meisten Patientinnen, die über Hirsutismus klagen, nach wie vor häufig mit der ärztlichen Abklärung und dem Therapieerfolg unzufrieden sind. Insofern ist ein fundiertes Verständnis der angezeigten diagnostischen Schritte sowie einer evidenzbasierten und patientenorientierten Therapie unabdingbar.

### Fallbeispiele

#### Fall 1: ein typischer Fall von Hirsutismus

Eine 20-jährige Frau wurde zugewiesen mit Hirsutismus und Zyklusstörungen. Sie beschrieb unvorhersehbare und seltene Menstruationen (fünf oder sechs pro Jahr) seit der Menarche, die mit 11 Jahren eingesetzt habe. Seit dem 14. Lebensjahr habe sie insbesondere an Oberlippe und Kinn vermehrte Gesichtsbehaarung bemerkt. Die Beschwerden seien stärker geworden, nachdem sie während ihrer Berufsausbildung an Gewicht zugenommen hatte. Sie nehme keinerlei Medikamente. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte

sich ein Body-Mass-Index (BMI) von 28 kg/m<sup>2</sup>, ein arterieller Blutdruck von 142/88 mm Hg und ein moderater Hirsutismus ohne Virilisierung. Die Haut erschien fettig mit akneiformen Läsionen im Gesicht. Im Zuweisungsschreiben fanden sich folgende Laborwerte, die hausärztlich bestimmt worden sind: Plasma-Glukose 6,5 mmol/l; totales Cholesterin 6,0 mmol/l; «Low-density» Lipoprotein (LDL) 4,5 mmol/l; luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Referenzbereich (Referenz: LH <50 mIU/ml; FSH <35 mIU/ml). Die totale Testosteronkonzentration betrug 3,6 nmol/l (Referenz: 0,3–1,9 nmol/l), das kalkulierte freie Testosteron lag bei 53,1 pmol/l (Referenz 2,1–23,6 pmol/l).

#### Fall 2: ein etwas atypischer Fall von Hirsutismus

Eine 58-jährige Frau stellte sich vor mit neu aufgetretenem und progredientem Hirsutismus sowie Gewichtszunahme seit ca. 3–4 Monaten. Sie habe anfangs mittels Epilation und Wachs die Haare an Oberlippe und Kinn entfernen können, allerdings habe sich zuletzt vermehrt Behaarung an Oberkörper (Bauch, Brust) und Oberschenkeln entwickelt, was sie sehr beunruhige. Sie sei seit einem Jahr postmenopausal und mit zwölf Jahren sei die Menarche erfolgt. In den letzten Wochen habe sie zudem eine zunehmende muskuläre Schwäche sowie eine neu aufgetretene Akne im Dekolleté-Bereich bemerkt, eine arterielle Hypertonie sei neu diagnostiziert worden. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich ein BMI von 31 kg/m<sup>2</sup>, ein arterieller Blutdruck von 156/95 mm Hg und ein ausgeprägter Hirsutismus des Stammes (Abb. 1) mit leichter Klitoris hypertrophie. Labordiagnostisch fand sich ein erhöhtes totales Testosteron von 6,1 nmol/l (Referenz: 0,3–1,9 nmol/l), ein HbA<sub>1c</sub> von 6,6% sowie eine leichte Hypokaliämie von 3,1 mmol/l.



Fahim Ebrahimi





**Abbildung 1:** Abdomineller Hirsutismus bei einer 58-jährigen Patientin (Fall 2): deutliche Vermehrung von Terminalhaaren im periumbilikalen Bereich.

### Pathophysiologie

Die relevantesten Androgene bei der Frau sind Testosteron und Androstendion, die zu gleichen Anteilen adrenal und ovariell produziert werden. Darüber hinaus spielen bei der Frau auch die vorwiegend in der Nebennierenrinde produzierten Vorläufer des Testosterons, das Dehydroepiandrosteron (DHEA) und das DHEA-Sulfat (DHEAS), eine Rolle bezüglich androgener Wirkung. Am ganzen Körper finden sich vor allem präpubertär feine, nichtpigmentierte Vellushaare. Unter dem Einfluss von Androgenen können sich Vellushaare in dickere, pigmentierte Terminalhaare umwandeln. Sowohl eine erhöhte Androgenproduktion als auch eine gesteigerte Sensitivität der Haarfollikel gegenüber Androgenen führen zu Hirsutismus. Die lokale Umwandlung von Testosteron zum aktiven Dihydrotestosteron wird bestimmt durch die Aktivität der 5 $\alpha$ -Reduktase-Aktivität in der Haut und erklärt, weshalb Frauen mit identischen Konzentrationen an Testosteron im Serum ganz unterschiedliche Ausprägungen an Hirsutismus haben können.

### Klinik

Wichtig für die Beurteilung des Hirsutismus sind eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung. Zu unterscheiden ist der Hirsutismus von der Hypertrichose, die einer generalisierten Zunahme an Terminalhaaren entspricht und im Gegensatz zum Hirsutismus nicht dem männlichen Behaarungsmuster folgt. Zur Quantifizierung des Hirsutismus gehört die Bestimmung des Ferriman-Gallway-Scores (Abb. 2). Ein erhöh-

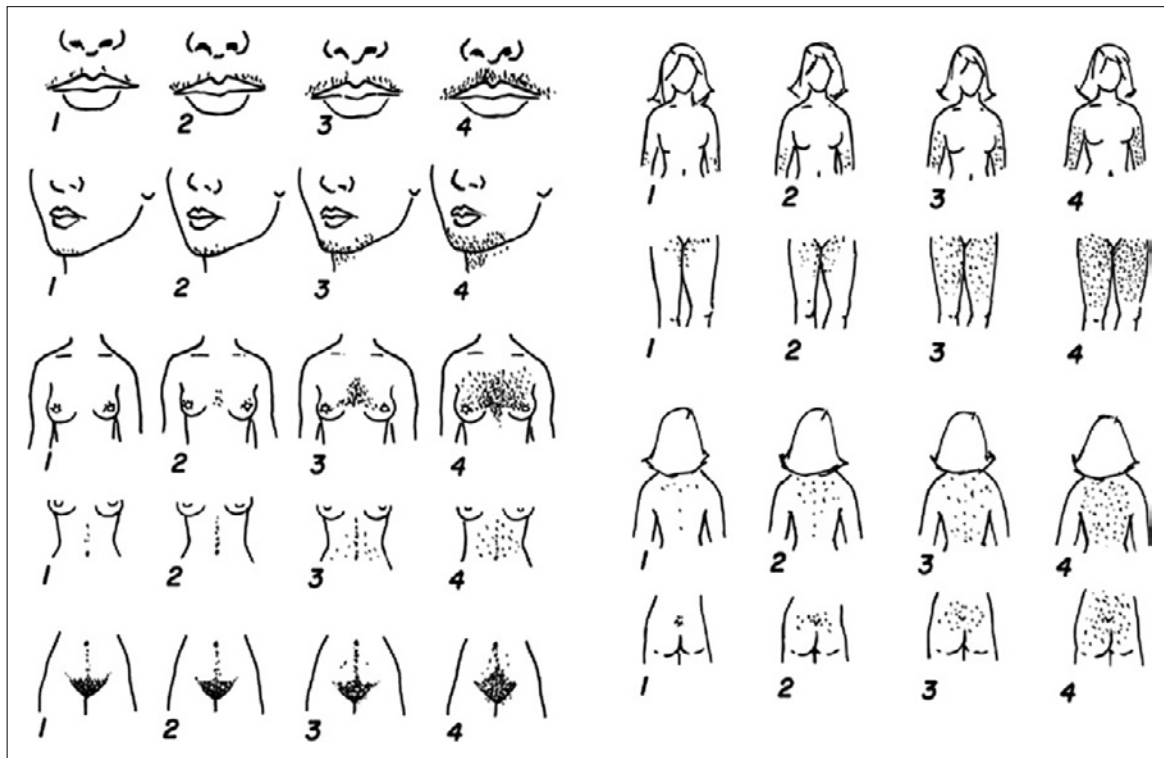
ter Score liegt dann vor, wenn er oberhalb des 95%-Konfidenzintervalls von Frauen derselben Ethnie liegt. So ist üblicherweise bei Frauen ein Score  $\geq 8$  Punkten als erhöht anzusehen, während bei Frauen aus dem Mittelmeerraum oder Hispanics ein Score  $>9-10$  als erhöht gilt. Der Score hat allerdings auch relevante Limitationen, da er einerseits subjektiv ist und somit eine grosse Variabilität aufweist und andererseits nicht selten einen falsch tiefen Wert ergibt, weil betroffene Frauen bereits mittels kosmetischer Methoden die Haare lokal entfernen. So konnte in einer Querschnittsstudie gezeigt werden, dass über 70% aller Frauen mit einem Score  $\geq 3$  Punkten bei sich die Problematik eines Hirsutismus sahen und eine regelmässige kosmetische Haarentfernung durchführen liessen [1].

Der Hirsutismus kann schwerwiegende psychosoziale Konsequenzen für die betroffenen Frauen haben, da eine Hyperandrogenämie ein relevanter Faktor für anovulatorische Infertilität sein kann und ein gestörtes Selbstwertgefühl bei Patientinnen hervorruft. So zeigten zahlreiche epidemiologische Studien, dass Frauen mit Hirsutismus signifikant häufiger an psychischen Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen leiden [2].

### Differentialdiagnostik

Zu Beginn sollten in der Anamnese medikamentöse Ursachen ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Vertreter sind Phenytoin, Diazoxid, androgenhaltige Cremes oder Injektionen, androgenhaltige Gele des Partners, Progesteronpräparate oder Estrogenantagonisten (Clomiphen, Tamoxifen).

Die Mehrheit der Hirsutismusfälle ist allerdings durch einen endogenen Androgenexzess zu erklären ( $\geq 80\%$ ) und die Mehrzahl der Frauen mit Hirsutismus (70–80%) hat als zugrunde liegende Ursache ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS). Die diagnostischen Kriterien für ein PCOS sind in Tabelle 1 dargestellt. Nichtsdestotrotz sollten relevante Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden (Tab. 2, Abb. 3), da sich diese häufig klinisch nicht von einem PCOS unterscheiden lassen, jedoch einer grundlegend anderen Therapie bedürfen. Im März 2018 wurden neue Leitlinien der «Endocrine Society» zur Evaluation und Therapie des Hirsutismus bei prämenopausalen Frauen publiziert [3]. Gemäss diesen Leitlinien ist eine Messung von Androgenen nicht erforderlich, sofern eine Frau lediglich über unerwünschtes lokales Haarwachstum klagt, bei jedoch normwertigem Hirsutismus-Score und Eumenorrhoe. In diesem Fall ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, eine medizinische Ursache zu finden, die eine therapeutische Konsequenz hätte.



**Abbildung 2:** Ferriman-Gallwey-Score. Der Ferriman-Gallwey-Score setzt sich zusammen aus 9 Körperregionen, welche die höchste Androgensensitivität aufweisen, mit Einstufung von 0 (keine Haare) bis 4 (sehr ausgeprägt). Die Punktzahlen der einzelnen Körperregionen werden addiert. Je nach Ethnie ist ein unterschiedlicher Gesamt-Score hinweisend für einen Hirsutismus. (Aus: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(7):815–30. © 1981, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, <https://www.journals.elsevier.com/american-journal-of-obstetrics-and-gynecology>.)

Allerdings sollte bei jeder Frau im gebärfähigen Alter mit Amenorrhoe stets ein Schwangerschaftstest erfolgen. Bei Frauen mit erhöhtem Hirsutismus-Score und/oder Menstruationsstörungen wird zusätzlich die Bestimmung der totalen Testosteronkonzentration am Morgen, nüchtern, sofern verfügbar präferentiell mithilfe einer massenspektrometrischen Methode (z.B. LC-MS/MS) empfohlen. Das freie Testosteron sollte ebenfalls bestimmt werden, da insbesondere Frauen mit PCOS vor allem einen erhöhten Anteil an freiem Testosteron haben. Dies ist bedingt durch eine Erniedrigung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), welches das Testosteron bindet, so dass der Anteil des

freien Testosterons in Relation zum totalen Testosteron erhöht ist. Das freie Testosteron sollte allerdings nicht mit den verbreiteten Immunoassay-Methoden gemessen werden, da diese ungenaue Werte ergeben; stattdessen wird empfohlen, den Anteil des freien Testosterons zu errechnen, beispielsweise mit Hilfe der bereits seit 1999 verfügbaren Vermeulen-Formel (<http://www.issam.ch/freetesto.html>). Bei normalen Testosteronwerten und Verdacht auf eine adrenale Überproduktion von Androgenen kann zudem das DHEAS bestimmt werden. Bei <17% aller Patientinnen mit Hirsutismus ist DHEAS erhöht trotz normaler totaler und freier Testosteronwerte.

In der Differentialdiagnose einer Hyperandrogenämie sollte auch an ein «late-onset» adrenogenitales Syndrom (AGS) gedacht werden. Die Prävalenz des «late-onset» AGS bei hyperandrogenen Frauen beträgt ca. 2%. Bei den meisten Patientinnen mit «late-onset» AGS ist die klinische Präsentation sehr ähnlich zu der eines PCOS. Aus diesem Grund ist die labordiagnostische Abklärung eines «late-onset» AGS unabdingbar. Da es am häufigsten durch eine verminderte Aktivität der 21-Hydroxylase in der Steroidbiogenese der Nebennierenrinde bedingt ist, gelingt der Nachweis über erhöhte 17-OH-Progesteron

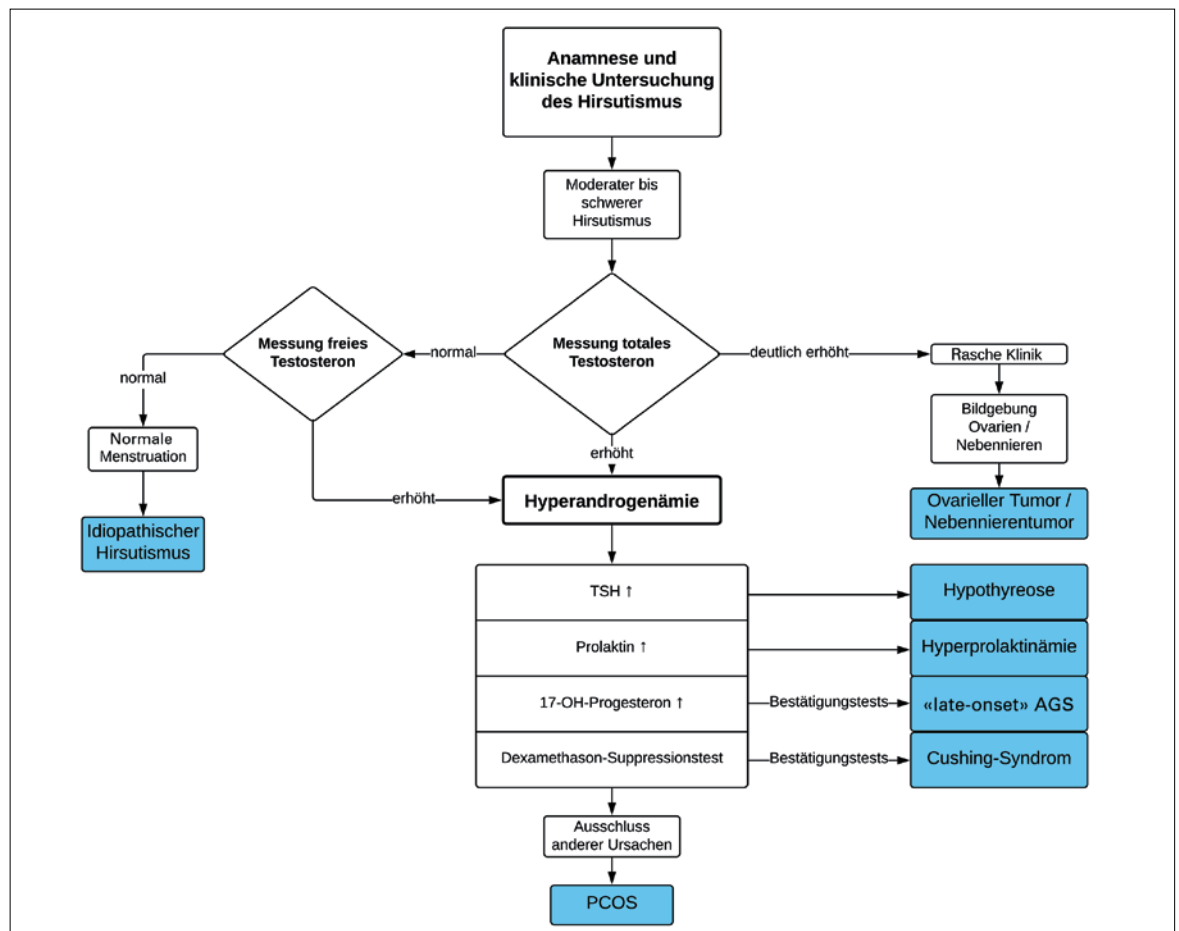
**Tabelle 1:** Diagnostische Kriterien für die Diagnose eines Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS).

<b>National Institutes of Health (NIH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperandrogenismus (klinisch, biochemisch oder beides)</li> <li>– Ovulatorische Dysfunktion</li> </ul> <p>Beides sind notwendige Kriterien zur PCOS-Diagnose. Polyzystische Ovarien sind kein Diagnosekriterium.</p>
<b>Rotterdam-Kriterien</b>	<p>2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperandrogenismus (klinisch, biochemisch oder beides)</li> <li>– Ovulatorische Dysfunktion</li> <li>– Polyzystische Ovarien</li> </ul>

**Tabelle 2:** Wichtige Differentialdiagnosen des Hirsutismus mit oder ohne Zyklusstörungen.

Diagnose	Suggestive klinische Zeichen	Diagnostische Tests
<b>Schwangerschaft</b>	Amenorrhoe als führendes klinisches Zeichen (im Gegensatz zu Oligomenorrhoe).	Serum- oder Urin-hCG.
<b>PCOS</b>	Hyperandrogenismus und ovulatorische Dysfunktion. Metabolisches Syndrom. Beginn häufig früh nach Menarche.	Totales und freies Testosteron, SHBG, LH/FSH-ratio, HbA <sub>1c</sub> .
<b>«late-onset» AGS</b>	Ähnliches klinisches Bild wie PCOS, ggf. positive Familienanamnese.	Frühmorgendliches 17-OH-Progesteron in Follikelphase oder Messung nach 250 µg-ACTH-Stimulationstest.
<b>Idiopathischer Hirsutismus</b>	Beginn in Pubertät, positive Familienanamnese für Hirsutismus, regelmässiger menstrueller Zyklus, graduelle Progression des Hirsutismus.	Ausschluss aller anderen Diagnosen.
<b>Androgen-sezernierender Tumor</b>	Rascher Beginn der Symptome, Virilisierung inklusive Veränderung der Stimme, androgene Alopezie und Clitoromegalie.	Serum-Testosteron und -DHEAS (deutlich erhöht). Bildgebung (Ultraschall der Ovarien; Magnetresonanztomographie der Nebennieren).
<b>Cushing Syndrom</b>	Viele Symptome des PCOS zeigen eine Überschneidung. Metabolisches Syndrom, Striae rubrae, Plethora, Mondgesicht, Büffelnacken, Schwäche der proximalen Muskulatur, Osteoporose, «easy bruising».	1 mg overnight Dexamethason-Suppressionstest. Alternativ 24-Stunden-Sammelurin für freies Cortisol und/oder Mitternachts-Speichel-Cortisol.
<b>Hyperprolaktinämie</b>	Amenorrhoe, Milchsekretion.	Prolaktin im Serum
<b>Hypothyreose</b>	Trockene Haut, Obstipation, Struma, Zyklusstörungen.	TSH im Serum

PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom; AGS: adrenogenitales Syndrom; hCG: humanes Choriongonadotropin; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; LH: luteinisierendes Hormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon; ACTH: Adrenocorticotropin; DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat; TSH: thyroidea-stimulierendes Hormon.



**Abbildung 3:** Abklärungspfad bei einer prämenopausalen Frau mit Hirsutismus (adaptiert gemäss [3]).

AGS: adrenogenitales Syndrom; PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom; TSH: thyroidea-stimulierendes Hormon.



ron-Werte basal morgens in der Follikelphase respektive an einem beliebigen Tag bei Frauen mit Amenorrhoe oder seltenen Zyklusblutungen. Das 17-OH-Progesteron ist ein Vorläufer der Steroidsynthese und wird durch die 21-Hydroxylase verstoffwechselt. Bei verminderter Aktivität dieses Enzyms ist deshalb die 17-OH-Progesteron-Konzentration deutlich erhöht. Bei Frauen mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für ein «late-onset» AGS aufgrund einer positiven Familienanamnese oder Zugehörigkeit zu einer Hochrisikoethnie wird die Messung des 17-OH-Progesteron auch empfohlen, sofern totale und freie Testosteronwerte im Serum normwertig sind. Sollte der Wert erhöht sein, so wird eine erneute 17-OH-Progesteron-Messung nach einem Adrenocorticotropin (ACTH)-Stimulationstest zur Bestätigung empfohlen. Ein 17-OH-Progesteron-Wert  $>5,15\text{--}6,0$  nmol/l weist eine 95% Sensitivität und 90% Spezifität für ein «late-onset» AGS auf. Die definitive Diagnose braucht den Nachweis von Werten  $>30\text{--}45$  nmol/l entweder basal oder nach ACTH-Stimulationstest. Bei Hirsutismus und klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom ist ein Test auf Hypercortisolismus indiziert. Hierfür kann primär ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt werden, wobei die gleichzeitige Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu falsch positiven Befunden führen kann. Alternativ kann eine Messung von freiem Cortisol zu Mitternacht im Speichel erfolgen, die ebenfalls eine sehr hohe Sensitivität aufweist. Zu den weiteren Abklärungen zählten eine Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) zum Ausschluss einer Dysthyreose sowie von Prolaktin zum Ausschluss einer Hyperprolaktinämie, wobei beides seltene Ursachen eines Hirsutismus darstellen.

Bei normalen Androgenwerten ist die Diagnose eines idiopathischen Hirsutismus (oder erhöhter 5 $\alpha$ -Reduktase-Aktivität) wahrscheinlich. Insbesondere das Vorhandensein einer Eumenorrhoe (siehe oben) spricht für einen idiopathischen Hirsutismus, der bei 5–20% aller Frauen mit Hirsutismus vorliegt, da klinisch keine Hyperandrogenämie mit Beeinträchtigung der Ovulation anzunehmen ist. Observationelle Daten zeigen, dass bei eumenorrhoeischen Frauen mit einem milden Hirsutismus (Ferriman-Gallwey-Score 8–15) in ca. 50% der Fälle ein idiopathischer Hirsutismus vorliegt [4].

Bei deutlich erhöhten Werten für totales Testosteron ( $>5$  nmol/l) oder DHEAS ( $>700$   $\mu\text{g/dl}$ ) beziehungsweise insbesondere bei rasch progredienter Symptomatik oder bereits vorhandenen Virilisierungszeichen sollte immer an einen ovariellen oder adrenalen Tumor gedacht werden und ein solcher mittels Bildgebung (Sonographie, Magnetresonanztomographie) ausgeschlossen werden. Bei den differentialdiagnostischen Überlegun-

gen ist das Alter der Patientin ebenfalls ein relevanter Parameter. Während bei prämenopausalen Frauen das PCOS und der idiopathische Hirsutismus bei Weitem am häufigsten sind, muss vor allem in der Postmenopause an Tumoren oder eine Hyperthecosis ovarii gedacht werden.

## Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das PCOS ist die häufigste Ursache von Hirsutismus, Zyklusstörungen und Infertilität bei der prämenopausalen Frau. Es wird häufig als eine Kombination von reproduktiver mit metabolischen Dysregulationen angesehen. Etwa 80–90% aller Frauen mit Zyklusstörungen leiden an einem PCOS. Hierbei klagen die Frauen vor allem über Oligomenorrhoe ( $<9$  Zyklusblutungen pro Jahr) oder sekundäre Amenorrhoe (keine Zyklusblutung  $>3$  Monate), wobei die Beschwerden häufig bereits nach der Menarche auftreten. Unter den Frauen mit PCOS sind 50–80% übergewichtig. Eine gestörte Glukosetoleranz findet sich bei etwa einem Drittel aller Patientinnen. Man geht davon aus, dass das PCOS mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, das sich allerdings nach der Menopause wieder normalisiert.

Fehlende Klarheit bezüglich diagnostischer Kriterien, Ätiologie und optimaler Therapien führt zu Frustrationen bei Patientinnen und der behandelnden Ärzteschaft. Es existieren diverse diagnostische Kriterien (Tab. 1), woraus sehr heterogene klinische Phänotypen resultieren und die Diagnose häufig erschwert ist, sodass Schätzungen zufolge PCOS in vielen Fällen nicht diagnostiziert wird. Auch wenn der Name es fälschlicherweise nahelegt, ist das Vorhandensein von polyzystischen Ovarien für die Diagnosestellung eines PCOS nicht erforderlich; ebenso beweist das Vorhandensein polyzystischer Ovarien nicht die Diagnose. Gerade hierbei ist zu beachten, dass jede Hyperandrogenämie PCO-ähnliche Veränderungen an den Ovarien herbeiführen kann («sekundäres PCOS»), so dass gerade das sonographische Kriterium den geringsten Stellenwert in der Diagnose hat.

Die Symptomatik des PCOS endet mit dem Eintritt in die Menopause, da dann ein primärer Hypogonadismus respektive eine Erschöpfung der Ovarien eintritt und die Hormonproduktion der Ovarien deutlich abnimmt. Derzeit verfügbare Therapien sind nicht in der Lage die zugrunde liegende hormonelle Störung vollkommen zu normalisieren, nichtsdestotrotz hat eine Gewichtsreduktion von 5–10% bei übergewichtigen Frauen mit PCOS eine Reduktion kardiometaboler Risikofaktoren, eine Reduktion von Androgenkonzentrationen sowie eine verbesserte Zyklusfunktion und Fertilität gezeigt.

## «Late-onset» adrenogenitales Syndrom

Das AGS ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der am häufigsten eine Mutation im Gen für die 21-Hydroxylase verantwortlich ist. Bei Homozygoten respektive bei Compound-Heterozygotie resultiert ein klinischer Phänotyp, während Träger einer Mutation in nur einem Allel gesund sind. Während es bei deutlicher Einschränkung der Enzymaktivität zum klassischen AGS mit Manifestation bei Geburt kommt, ist beim «late-onset» AGS die Enzymaktivität weniger eingeschränkt, so dass die Symptome erst in der Adoleszenz auftreten. Die weltweite Prävalenz des «late-onset» AGS liegt gemäss einer Metaanalyse bei ca. 4,2%, allerdings gibt es erhebliche geographische Unterschiede [6]. So liegt die Prävalenz eines «late-onset» AGS bei hyperandrogenen Kaukasierinnen bei ca. 2%, im Mittleren Osten jedoch bei 5–10%.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei Patientinnen mit «late-onset» AGS die Testosteronwerte erhöht sind; da die Werte allerdings einer starken Schwankung unterliegen, erfolgt die Diagnose mittels Bestimmung des 17-OH-Progesterons. Hierbei sind die laborchemischen Grenzwerte relevant, da kürzlich gezeigt werden konnte, dass mit zu niedrig angesetzten Grenzwerten eine relativ hohe Rate an falsch-positiven Befunden resultiert [5]. Bei deutlich erhöhten 17-OH-Progesteron-Werten sollte aus diesem Grund eine weiterführende Diagnostik mittels genetischer Analyse im CYP21A2-Gen erfolgen. Ein Urin-Steroidprofil kann in manchen Fällen zur Differentialdiagnostik anderer adrenaler Steroidbiosynthesedefekte hilfreich sein (z.B. 11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel, Cortison-Reduktase-Mangel etc.). Sollte die Diagnose eines «late-onset» AGS gestellt werden, so ist bei Patientinnen in gebärfähigen Alter respektive mit Kinderwunsch eine genetische Beratung essentiell, da die Heterozygotenfrequenz mit 1:60 in der Gesellschaft relativ hoch ist (je nach Ethnie sogar höher) und somit relevante Konsequenzen für Schwangerschaft und Postpartal-Periode resultieren können.

## Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der ovariellen und/oder adrenalen Androgenproduktion beziehungsweise eine Suppression der Androgenwirkung am Haarfollikel. Grundsätzlich orientiert sich die Therapie des Hirsutismus nach der Ätiologie, allerdings sind ebenso lokal-kosmetische Therapien universell, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, anwendbar. Bei systemischer Pharmakotherapie tritt eine sichtbare Wirkung meist erst nach einem Zeit-

raum von sechs Monaten ein, so dass viele Patientinnen zusätzlich mechanische Haarentfernungsmethoden wünschen. Die verschiedenen Therapiemodalitäten und der Zeitraum der zu erwartenden Wirkung sollten bei der Einleitung einer Therapie mit der Patientin diskutiert werden.

## Ziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der ovariellen und/oder adrenalen Androgenproduktion bzw. eine Suppression der Androgenwirkung am Haarfollikel.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, die alle verfügbaren pharmakologischen Therapiemöglichkeiten des Hirsutismus analysierte, zeigte, dass in den meisten Fällen der Einsatz von kombinierten oralen Kontrazeptiva als First-Line-Therapie sinnvoll ist und durchschnittlich eine Reduktion in Hirsutismus-Scores von  $-7,2$  (95% CI  $[-11,96$  bis  $-2,52]$ ) Punkten erzielt werden kann [7]. Die Leitlinien machen allerdings keine Empfehlung, welches kombinierte orale Kontrazeptivum präferentiell eingesetzt werden sollte [3]. Die Östrogenkomponente bedingt eine Suppression der Gonadotropinsekretion und dadurch eine Reduktion der ovariellen Androgenproduktion. Zudem führt der Estradiolanteil zu einer erhöhten hepatischen Produktion von SHBG, was zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit freien Testosterons führt, da mehr Bindungskapazitäten geschaffen werden. Beim Gestagenanteil ist zu beachten, dass manche Gestagene eine intrinsische androgene Wirkung aufweisen können, so dass insbesondere ein Gestagen ohne respektive geringerer Androgenwirkung verschrieben werden sollte (z.B. Desogestrel oder Norgestimat). In jedem Falle sollte vor Verabreichung eines oralen Kontrazeptivums besonders bei Patientinnen mit Adipositas, Alter  $>39$  Jahren und/oder Nikotinkonsum das Risiko einer Thromboembolie evaluiert werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen in Fällen erhöhten Thromboembolierisikos den Einsatz einer möglichst geringen Ethinylestradioldosis (üblicherweise 20  $\mu$ g) sowie die Auswahl eines Progestins mit niedrigem Risikoprofil. Eine Kombination mit dem antiandrogen wirksamen Cyproteronacetat (z.B. 10 mg pro Tag) hat ebenfalls eine signifikante Verbesserung zeigen können, gewisse Patientinnen klagen aber bei dieser Therapie über Libidoverlust und Körpergewichtszunahme, insbesondere bei höherer Dosierung. Bei Kontraindikation zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum stellt die Kombination aus einer Hormonspirale und einem Antiandrogen (Spironolacton oder Cyproteronacetat) eine weitere Therapieoption dar. Zu den lokalen beziehungsweise kosmetischen Therapiemöglichkeiten zählen neben Rasieren, Wachsen und Enthaarungscremes (Eflornithin-haltige

Cremes) die Lasertherapie sowie die Elektrolyse. Bei schweren Formen kann eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse für die Vergütung lokaler Therapiemassnahmen gestellt werden. Im Verlauf erlaubt die Frage nach der Frequenz und Dauer der täglichen kosmetischen Haarentfernung, das klinische Ansprechen der Therapie zu beurteilen.

Bei Frauen mit PCOS besteht häufig auch ein metabolisches Syndrom mit Hyperinsulinämie, so dass eine Lifestyle-Modifikation mit Gewichtsreduktion bereits zu einer Reduktion der Hyperandrogenämie und des Hirsutismus führt.

Weitere medikamentöse Alternativen sind Metformin, Spironolacton, das sowohl als Antiandrogen als auch als Aldosteronantagonist wirkt, sowie Finasterid, das als 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitor die Umwandlung des Testosterons in die aktive Form Dihydrotestosteron in den Haarfollikeln verhindert. Bei den beiden letztgenannten Therapieoptionen ist allerdings eine verlässliche Kontrazeption unerlässlich.

Beim klassischen AGS sind Glukokortikoide die Therapie der Wahl, um die überschüssige Aktivierung der Nebennierenrinde durch ACTH zu reduzieren, wodurch die gesteigerte Androgenproduktion aufgrund des 21-Hydroxylase-Defekts verringert wird. Bei Frauen mit «late-onset» AGS sind Glukokortikoide geeignet, eine Ovulationsinduktion zu erzielen, jedoch ist deren Rolle in der Therapie des Hirsutismus bisher weniger klar. Daher wird bei Patientinnen mit nicht-klassischem AGS ebenso wie bei PCOS-Patientinnen primär der Einsatz einer oralen Kontrazeption empfohlen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Antiandrogen.

### Auflösung Fall 1:

Die Patientin zeigt Zeichen des Hyperandrogenismus mit Oligomenorrhoe, die beide relativ früh nach der Menarche eingesetzt haben. Mit ansteigendem Körpergewicht haben die Symptome des Hirsutismus zugenommen, was auf einen Zusammenhang mit Insulinresistenz hinweisend ist. Ein nicht-klassisches AGS, eine Hyperprolaktinämie und eine Hypothyreose sollten ausgeschlossen werden. Zudem sollte eine Untersuchung auf metabolische Veränderungen (Lipidprofil, HbA<sub>1c</sub>) erfolgen. Nach Ausschluss der oben genannten Differentialdiagnosen kann gemäss den Rotterdam- oder NIH-Kriterien (Tab. 1) ohne eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung der Ovarien bereits ein PCOS diagnostiziert werden (Hyperandrogenismus und Oligomenorrhoe sind nachgewiesen). Da der Hirsutismus und die Zyklusunregelmässigkeiten die Hauptbeschwerden der Patientin darstellen, sollten

bei übergewichtiger Patientin zunächst Lifestyle-Massnahmen mit Ernährungsberatung und vermehrter körperlicher Aktivität vorgeschlagen werden, um nachhaltig eine Gewichtsreduktion zu erzielen. Zur Unterstützung dieser Massnahmen kann eine Therapie mit Metformin begonnen werden, was die Insulinresistenz reduziert und hierdurch auch zu einer Reduktion der Hyperandrogenämie führen kann. Bei fehlendem Kinderwunsch und bei Fehlen von Kontraindikationen kann zudem eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva begonnen werden, wodurch das SHBG signifikant ansteigen wird und der Anteil des freien Testosterons sinkt. Zudem werden die Gonadotropine supprimiert, was zu einer reduzierten ovariellen Androgenproduktion führt. Ausserdem treten berechenbare Entzugsblutungen auf, was eine endometriale Hyperplasie verhindert. Sofern Kontraindikationen für orale Kontrazeptiva vorliegen, können mechanische Haarentfernungsmethoden versucht werden sowie eine antiandrogene Therapie, zum Beispiel Cyproteronacetat, wobei aufgrund der teratogenen Potenz eine suffiziente Kontrazeption (z.B. «Progestin-only»-Pille, Spirale) gewährleistet sein muss. Besteht ein Kinderwunsch, so kann die Patientin dahingehend beraten werden, dass die meisten Patientinnen mit PCOS eine spontane Schwangerschaft erzielen, allerdings kann eine unterstützende Fertilitätstherapie mit Clomiphen und Metformin notwendig werden.

### Auflösung Fall 2:

Vor dem Hintergrund der Gewichtszunahme, der neu aufgetretenen arteriellen Hypertonie, des neu diagnostizierten Diabetes mellitus sowie schwerem Hirsutismus ist davon auszugehen, dass eine unkontrollierte Steroidhormonbiosynthese vorliegt mit Produktion von sowohl androgen wirkenden wie auch glukokortikoid (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Gewichtszunahme) und mineralokortikoid wirkenden Steroidhormonen (arterielle Hypertonie, Hypokaliämie). Dies konnte in einem Steroidprofil mittels LC-MS/MS bestätigt werden. Aufgrund der raschen Klinik und auch der deutlichen Erhöhung von Testosteron bestand der Verdacht auf eine maligne Neoplasie entweder der Ovarien oder der Nebennieren, so dass bildgebende Verfahren durchgeführt wurden. Eine endovaginale Sonographie konnte keine Veränderungen der Ovarien nachweisen. Allerdings zeigten eine MRT und auch eine FDG-PET-Computertomographie eine Raumforderung der linken Nebenniere mit ausgeprägtem Hypermetabolismus (Abb. 4). Es erfolgte eine offene Laparotomie mit kompletter Entfernung der

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med.  
 Emanuel Christ  
 Endokrinologie, Diabetes  
 und Metabolismus  
 Universitätsspital Basel  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
 Emanuel.Christ[at]usb.ch



**Abbildung 4:** Ganzkörper-FDG-PET-Computertomographie (Fall 2): Im Bereich der linken Nebenniere zeigt sich eine grosse hypermetabole Raumforderung, die als dringend malignitätsverdächtig einzustufen ist. Es besteht der Verdacht auf ein Nebennierenkarzinom.

Raumforderung. In der histopathologischen Untersuchung konnte ein Nebennierenkarzinom bestätigt werden. Nach Exzision und adjuvanter Therapie kam es zu einer Normalisierung von Blutdruck, Blutzuckerwerten und langsamer, aber stetiger Verbesserung der Hirsutismussymptomatik.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: Toward a populational definition of hirsutism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1345–50.
- 2 Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(1):145–52.
- 3 Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1233–57.
- 4 Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Archives of dermatology*. 1987;123(2):209–12.
- 5 Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, Małunowicz EM, Wójcicka A, Miśkiewicz P, et al. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clinical endocrinology*. 2016;84(1):23–9.
- 6 Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimir F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Human reproduction update*. 2017;23(5):580–99.
- 7 Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1258–64.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Der Hirsutismus ist nicht nur eine psychische Belastung für betroffene Frauen, sondern oft das Symptom einer zugrunde liegenden endokrinologischen Pathologie.
- Der Hirsutismus bedarf stets einer ausführlichen Abklärung, da er potentiell Symptom einer schwerwiegenden Erkrankung darstellen kann (adrenale oder ovarielle Tumoren).
- Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) und idiopathischer Hirsutismus sind verantwortlich für mehr als 90% aller Fälle von Hirsutismus.
- Bei fehlendem Kinderwunsch wird zumeist der Einsatz von oralen Kontrazeptiva als Initialtherapie empfohlen. Bei unzureichender Wirksamkeit kann eine Kombination mit einem antiandrogen wirkenden Medikament evaluiert werden.
- Bei antiandrogener Therapie ist aufgrund einer potentiellen Teratogenität eine suffiziente Kontrazeption unabdingbar.



## Zielgerichtete Behandlung

# Lokal-fortgeschrittenes und metastasiertes Basalzellkarzinom: neue Therapieansätze

Dr. med. Anna Teresa Allemann<sup>a</sup>, Dr. med. Ralph Winterhalder<sup>a</sup>, Dr. med. Alexander Vogetseder<sup>b</sup>,  
Dr. med. Reto Christian Müller<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital; <sup>b</sup> Pathologisches Institut, Luzerner Kantonsspital; <sup>c</sup> Hausarztpraxis, Luzern



Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Hauttumor bei hellhäutigen Patienten. In den letzten Jahren sind grosse Fortschritte in der Behandlung des lokal-fortgeschrittenen und metastasierenden Basalzellkarzinoms gemacht worden. Dieser Artikel bietet eine Übersicht über die neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten.

## Fallbeispiele

### Klinisches Fallbeispiel Nr. 1

Eine 69-jährige Patientin (Abb. 1) präsentierte bei Spitaleintritt ein 10 cm × 20 cm durchmessendes, bis auf die Muskulatur der linken Scapula reichendes Ulkus. Der histologische Befund ergab ein Basalzellkarzinom (BZK) von solidem und (randlich) sklerodermiformem Typ. Die Wunde wurde auf Wunsch der Patientin zunächst konservativ behandelt. Infolge Tumorprogression haben wir drei Monate nach Diagnosestellung eine Therapie mit dem Hedgehog-Signalweg(HHS)-Inhibitor Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) eingeleitet. Dabei kam es zu einer klinisch partiellen Remission. Aufgrund der zunehmenden Nebenwirkungen wurde die Behandlung nach zehn Monaten sistiert. Die Systemtherapie mit Vismodegib wurde nach vier Monaten bei lokaler Tumorprogression erneut eingesetzt, musste jedoch wegen Therapieresistenz nach wenigen Monaten abgesetzt werden. Nach der Durchführung einer Radiotherapie des Tumorbetts ist das Ulkus fast vollständig zugeheilt.



Anna Teresa Allemann

### Klinisches Fallbeispiel Nr. 2

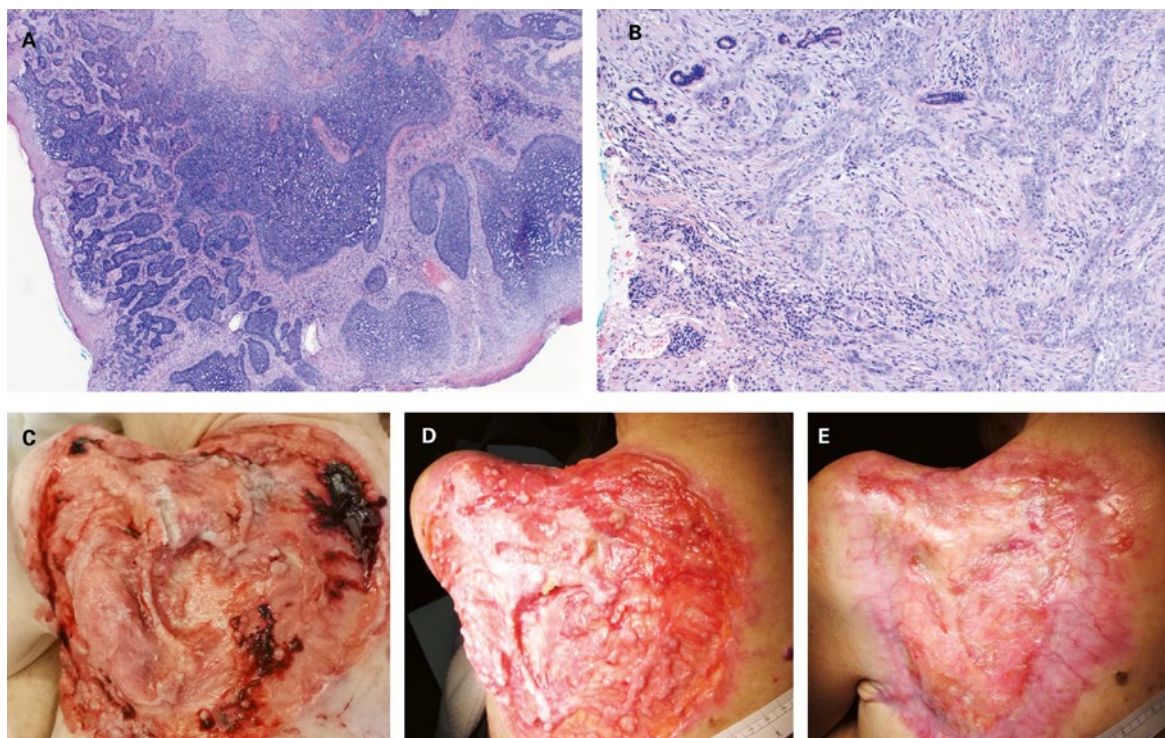
Bei einem 46-jährigen Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom wurden multiple, rezidivierende BZK vor allem im Kopf und Rumpfbereich diagnostiziert. Trotz zahlreicher Exzisionen und Anwendung von topischen und photodynamischen Therapien in einem Zeitraum von 12 Jahren kam es weiterhin zur Bildung von vielen neuen BZK. Seit Beginn einer Therapie mit

Vismodegib beobachteten wir eine komplette Remission der Hautläsionen. Nach sechs Monaten Dauertherapie haben wir ein intermittierendes Schema eingeführt (alternierend drei Monate Therapie und zwei Monate Pause). Die Therapie wird bis auf ein diffuses Effluvium gut vertragen. Es sind keine weitere BZK aufgetreten.

## Das Basalzellkarzinom

Das BZK ist der häufigste maligne Hauttumor bei hellhäutigen Patienten und für etwa 80% aller nicht-melanozytären Hauttumoren verantwortlich. Die Inzidenz und Prävalenz stiegen in den letzten Jahren weltweit kontinuierlich an [1]. Der Hauptrisikofaktor ist die chronische UV-Exposition. Es bestehen deshalb grosse geographische und individuelle Unterschiede, je nach zum Beispiel UV-exponierter Arbeit und Freizeitaktivität, Wohnsitz, hellem Hauttyp, Immunsuppression, Alter, genetischen Syndromen (wie Gorlin-Goltz-Syndrom und Xeroderma pigmentosum), Exposition durch Röntgenstrahlung und Phototherapie [2].

Das BZK wächst vorwiegend in sonnenexponierten Arealen (80% im Hals-Kopfhaut-Bereich, 15% an Rumpf, Armen und Beinen). Seltener kann der Tumor auch axillär, perianal, palmoplantar und genital vorkommen [3]. Basierend auf klinisch-histopathologischen Kriterien wird das BZK in verschiedene Subtypen unterteilt (z.B. noduläres, superfizielles oder sklerodermiformes BZK).



**Abbildung 1:** Fallbeispiel einer 69-jährigen Patientin. Die Ulkusbiopsie ergab ein Basalzellkarzinom vom soliden, nodulären (A; Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 2,5×) und sklerodermiformen Typ (B; Hämatoxylin-Eosin Färbung, 10×) (Bilder: Pathologisches Institut des Luzerner Kantonsspitals, Dr. med. A. Vogetseder und Prof. Dr. med. J. Diebold). Lokalbefund bei Diagnosestellung (C), bei Therapiebeginn nach erfolgreichem Débridement (D) und nach 3 Monaten Therapie mit Vismodegib (E).

Aufgrund seines langsamen Wachstums wird das BZK meist frühzeitig erkannt und kann mit geeigneten Lokalthera­pien erfolgreich und dauerhaft behandelt werden. Unbehandelt kann es durch Infiltration der umliegenden Strukturen zu einer ausgedehnten Gewebeerstörung führen. Insbesondere BZK im Gesichtsbereich weisen ein aggressives Verhalten auf. Eine Metastasierung tritt mit einer geschätzten Häufigkeit von 0,0025–0,55% extrem selten auf. Die Metastasen sind vor allem in den regionalen Lymphknoten, den Knochen, der Lunge und der Leber lokalisiert; die Prognose ist mit einer mittleren Lebenserwartung von acht Monaten bis 3,6 Jahren sehr eingeschränkt [3].

## Neue zielgerichtete Therapien

### Vismodegib

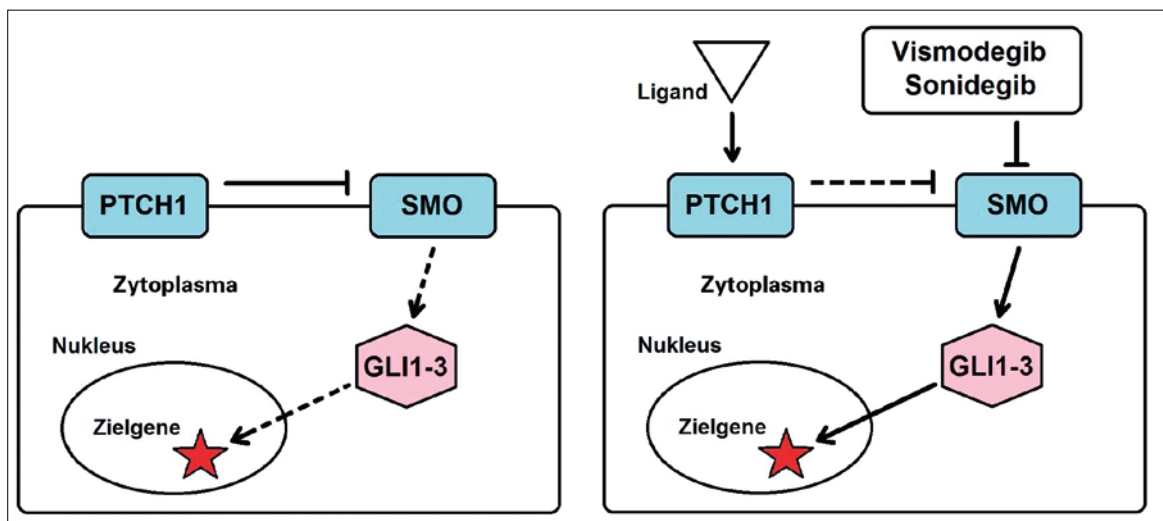
Vismodegib (Erivedge®) ist ein oraler HHS-Hemmer, der gezielt das Wachstumssignal in den mutierten Krebszellen hemmt. Der HHS spielt sowohl eine wichtige Rolle in der fetalen Organogenese als auch in der postnatalen Regulation und Differenzierung der Keratinozytenstammzellen, in der Entwicklung der Haarfollikel und seborrhischen Drüsen. Die pathologische Aktivierung des HSS führt zu einer Zunahme der Proliferation der Basalzellen der Haut (Abb. 2).

### Datenlage

Bereits in einer Phase-I-Studie im Jahr 2009 zeigte Vismodegib eine hohe Wirksamkeit bei metastasiertem BKZ (mBZK) und lokal-fortgeschrittenem BKZ (lfBZK) [4]. Die Phase-II-Studie (ERIVANCE) zeigte nach 24 Monaten Beobachtungszeit eine Antwortrate von 48,5% bei Patienten mit mBZK und 60,3% bei jenen mit lfBZK. Die mediane Ansprechdauer erreichte 14,8 Monate bei Patienten mit mBZK und 26,2 Monate bei jenen mit lfBZK. Die Überlebensrate lag bei 33,4 Monaten bei dem mBZK-Arm und wurde im lfBZK-Arm bisher nicht erreicht [5–7]. Aufgrund dieser Studie ist Vismodegib in den USA seit Januar 2012 und in der Schweiz seit Juni 2013 zugelassen (Tab. 1).

### Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können vor allem Muskelkrämpfe (68%), Alopezie (63%), Disgeusie (51%), Gewichtverlust (50%) und Asthenie (36%) auftreten. Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut [8, 9]. Die Nebenwirkungen treten meistens innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate auf. Obwohl Nebenwirkungsrate und -grad im Verlauf der Behandlungsdauer zunehmen, sind die Symptome meistens mild und verschwinden nach Absetzen des Medikaments.



**Abbildung 2:** Der Hedgehog-Signalweg (HHS). Links: Im normalen Gewebe hemmt der Transmembranrezeptor «Patched homologue 1» (PTCH1) das aktivierende Transmembranprotein «Smoothed homologue» (SMO). Rechts: Nach der Bindung des Liganden an PTCH1 oder durch PTCH1-Mutationen wird die physiologische Hemmung des transmembranären Proteins SMO aufgehoben. Durch Aktivierung des HHS wird eine Signalkaskade über Transkriptionsfaktoren wie GLI1-3 (Gliom-assoziierte Onkogene) ins Zellinnere weitergeleitet, die zu einer Zunahme der Proliferation der Keratinozytenstammzellen führt. Vismodegib und Sonidegib binden an SMO und blockieren die Signalweiterleitung. Beim Gorlin-Glotz-Syndrom liegt die PTCH1-Keimbahnmutation in den Keimzellen vor [4].

**Tabelle 1:** Indikation für eine systemische Therapie mit Vismodegib bei Basalzellkarzinom (gemäss Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit [BAG]).

**Metastasierende Basalzellkarzinome**

Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Basalzellkarzinome, bei denen chirurgische Massnahmen oder Strahlentherapie nicht angemessen sind, kontraindiziert sind oder zu entstellenden Veränderungen führen würden

Lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome mit einer Invasion in benachbarte Strukturen

Basalzellkarzinome, deren Tumorausdehnung infolge Vorbehandlung sowohl klinisch als auch radiologisch schwer abgrenzbar sind

Rezidierte Basalzellkarzinome nach zwei therapeutischen Eingriffen mit kurativer Intention

Zustand nach operativer Entfernung von mehreren (>5) Basalzellkarzinomen, wenn sie im Rahmen eines genetischen Syndroms auftreten, wie z.B. dem Basalzellnävus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) oder im Rahmen von Xeroderma pigmentosum

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist aufgrund des Risikos von embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende notwendig. Männer müssen während der Behandlung und zwei Monate nach Abschluss der Therapie mit Kondom verhüten. Bei Patienten, die auf eine langfristige Therapie mit Vismodegib angewiesen sind (z.B. wegen Gorlin-Goltz Syndrom), können die Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch führen. In einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie wurden Daten offenbart, die eine bessere Verträglichkeit und noch gute Wirksamkeit bei einer intermittierenden Langzeitanwendung von Vismodegib zeigen [10].

**Interaktionen**

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Vismodegib ein Substrat von P-Glykoprotein ist und von Cytochrom P450 metabolisiert wird; in vivo sind jedoch keine klinisch relevanten Interaktionen zu erwarten [11].

**Einnahme und Kosten**

Vismodegib wird einmal täglich als Kapsel à 150 mg per os eingenommen. Die Behandlungskosten liegen bei etwa CHF 5500/Monat.

**Sonidegib**

Mit Sonidegib (Odomzo®) befindet sich das zweite Arzneimittel aus dieser Substanzgruppe im Einsatz bei Patienten mit lfbZK und mbZK.

In einer Phase-II-Studie im Jahr 2015 wurde Sonidegib in täglicher Dosierung von 200 mg mit 800 mg verglichen. Die Ergebnisse nach 12 Monaten Beobachtungszeit zeigten eine Überlegenheit hinsichtlich Antwortrate und progressionsfreier Überlebensrate im 200-mg-Arm sowohl bei Patienten mit lfbZK als auch bei jenen mit mbZK. Mehr als 90% der Patienten mit lfbZK erreichten mindestens eine Stabilisierung des Tumorverlaufs und mehr als 50% eine anhaltende Antwort (d.h. länger als 6 Monate) [12, 13]. Das Nebenwirkungsprofil ist sehr ähnlich wie bei Vismodegib. Aufgrund dieser Studie wurde Sonidegib 200 mg im Juli 2015 in den USA und in der Schweiz für fortgeschrittene BZK zugelassen.

### Azolderivate

Itraconazol und Posaconazol haben ebenfalls eine hemmende Wirkung auf den HHS. Obwohl in einer kleinen Phase-II-Studie 2014 eine antitumorale Aktivität bei Patienten mit BZK gezeigt wurde, fehlen bisher noch Therapieempfehlungen [14, 15].

### Konklusion

Das BZK hat durch seine Häufigkeit und sein lokal aggressives Wachstum eine wichtige medizinische Bedeutung. Durch die zielgerichtete Therapie mit Vismodegib und Sonidegib hat man heutzutage eine nichtinvasive Behandlungsoption mit hoher Ansprechrates und guter Krankheitsverlaufskontrolle beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten BZK. Bei Nebenwirkungen oder bei längerer Behandlungsdauer stellt die intermittierende Anwendung von Vismodegib eine gute Option dar, wobei weitere Studien die Wirksamkeit noch bestätigen müssen.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Empfohlene Literatur

- Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L et al. The 12-month analysis from basal cell carcinoma outcomes with LDE225 treatment (BOLT): a phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:113–25.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2262–9.
- Von Hoff DD, Lo Russo PM, Rudin CM, Reddy JC et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell-carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:1164–72.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L et al. Efficacy and safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171–9.
- Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404–12.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

---

#### Korrespondenz:

Dr. med.

Anna Teresa Allemann

Luzerner Kantonsspital

Sursee

Spitalstrasse 16 A

CH-6210 Sursee

[annateresa.allemann\[at\]](mailto:annateresa.allemann[at]luks.ch)

[luks.ch](http://www.luks.ch)



## Thyreoiditis de Quervain

# TSH-Suppression in der Frühschwangerschaft

Dr. med. univ. (A) Florentine Schreiner<sup>a</sup>; Dr. med. Kathrin Roost-Hauser<sup>b</sup>; Prof. Dr. med. Peter Wiesli<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Endokrinologie und Diabetologie, UniversitätsSpital, Zürich; <sup>b</sup> Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital, Frauenfeld.



## Hintergrund

Während der Schwangerschaft (SS) finden mehrere physiologische Veränderungen und Anpassungen der Schilddrüsenhormone statt und erschweren somit häufig die Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen. Maternale Schilddrüsenenerkrankungen können jedoch einen wesentlichen Einfluss auf die kognitive Entwicklung des Kindes sowie auf den Schwangerschaftsausgang haben, weshalb die Unterscheidung von physiologischen und pathologischen Veränderungen essentiell ist [1]. Eine Hyperthyreose in der SS erhöht das Risiko einer Frühgeburt, eines zu niedrigen Geburtsgewichts, einer Eklampsie und eines Aborts [2, 3]. Die häufigsten Ursachen für eine manifeste primäre Hyperthyreose in der SS sind eine hCG-medierte Hyperthyreose und ein Morbus Basedow (Graves' disease). Eine isolierte TSH-Erniedrigung in der Frühschwangerschaft ist physiologisch und muss von einer Hyperthyreose abgegrenzt werden.

## Fallbeschreibung

### Anamnese

Die hausärztliche Zuweisung der 34-jährigen Patientin in der 8. Schwangerschaftswoche (SSW) erfolgte wegen einer Schwellung und Schmerzen im Halsbereich mit Ausstrahlung ins Ohr, Palpitationen und Schüttelfrost. Anamnestisch beklagte die Patientin seit 2–3 Wochen einen unruhigen Schlaf sowie Nausea und Emesis, einhergehend mit einer Gewichtsabnahme von 2–3 kg.

### Befunde und Verlauf

Klinisch präsentierte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, normoton (114/50 mm Hg), normokard (88/min) und afebril. In der körperlichen Untersuchung imponierte die Schilddrüse inspektorisch und palpatorisch vergrößert, leicht druckempfindlich und ohne Nachweis von palpablen Knoten. Laboranalytisch fiel ein supprimiertes TSH 0,007 mU/l bei erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen (fT<sub>4</sub> 55 pmol/l und fT<sub>3</sub> 13 pmol/l) sowie erhöhte Entzündungszeichen (BSR 115 mm/h, CRP 42 mg/l, Leukozyten 13,4 × 10<sup>9</sup>/l) auf. Die

Auto-Antikörper (TRAK [TSH-Rezeptor-Antikörper] und Anti-TPO [Thyreoperoxidase]) waren negativ (Tab. 1).

Sonographisch imponierte eine rechtsbetonte Struma diffusa mit deutlich hypoechogenen Arealen mit reduzierter Perfusion in diesen Bereichen (Abb. 1).

Bei dieser Patientin mit einer neu diagnostizierten primären Hyperthyreose in der 8. SSW konnte aufgrund der klinischen Befunde (Schüttelfrost, Schwellung und Druckempfindlichkeit der Schilddrüse) sowie den laborchemischen (erhöhte Blutsenkungsreaktion und Entzündungswerte, negative Anti-TPO- und TRAK) und sonographischen Befunden (hypoechogene Areale mit reduzierter Perfusion) eine Thyreoiditis de Quervain diagnostiziert werden. Auf eine Therapie mit NSAR und Prednison verzichteten wir aufgrund der SS; eine symptomatische  $\beta$ -Blockertherapie war bei geringem Leidensdruck nicht notwendig. Es ist anzumerken, dass eine thyreostatische Therapie bei dieser Form der Hyperthyreose (Freisetzung der Schilddrüsenhormone im Rahmen der Thyreoiditis) ohnehin keinen Effekt auf die Thyreotoxikose hätte.

Der selbstlimitierende Verlauf mit vollständiger Beschwerderegredienz, regredienten Entzündungszeichen sowie Normalisierung der peripheren Schilddrüsenhormone innerhalb von 3 Wochen (entsprechend in der 11. SSW) bestätigten die Diagnose. Im vorliegenden Fall präsentierte sich die Patientin mit einer typischen Klinik und der Verlauf bestätigte die Diagnose. Bei atypischer Präsentation oder ungewöhnlichem Verlauf sollten seltenere Differentialdiagnosen wie eine bakterielle Infektion oder ein Lymphom in Betracht gezogen werden und gegebenenfalls mittels Feinnadelpunktion gesucht werden.

## Diskussion

Eine subakute Thyroiditis (De Quervain) ist eine sehr seltene Ursache für eine Hyperthyreose in der SS; eine PubMed-Suche ergab nur zwei Fallbeschreibungen zu ähnlichen Fällen [4, 5]. Wir beschreiben in diesem Artikel die physiologischen Veränderungen der Schilddrüsenhormone und die wichtigsten Differentialdiagnosen einer primären Hyperthyreose in der SS.



Florentine Schreiner

Tabelle 1: Laborwerte.

	16.8.2017	8.9.2017	Referenzwerte
Kreatinin	36		44–80 µmol/l
eGFR (CKD-EPI)	136		>90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
C-reaktives Protein	42	2	<5 mg/l
TSH	0,007	0,13	0,27–4,2 mU/l
fT <sub>4</sub>	55,3	14,3	9–23 pmol/l
fT <sub>3</sub>	13,1	3,3	3,1–6,8 pmol/l
TRAK	<5		<15 U/l
Anti-TPO	20		<35 kU/l
Hämoglobin	115		120–160 g/l
Leukozyten	13,4		4–10,5 × 10 <sup>9</sup> /l
BSR	87	30	<20 mm/h

TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon; TRAK = TSH-Rezeptor-Antikörper; TPO = Thyreoperoxidase; BSR = Blutsenkungsreaktion

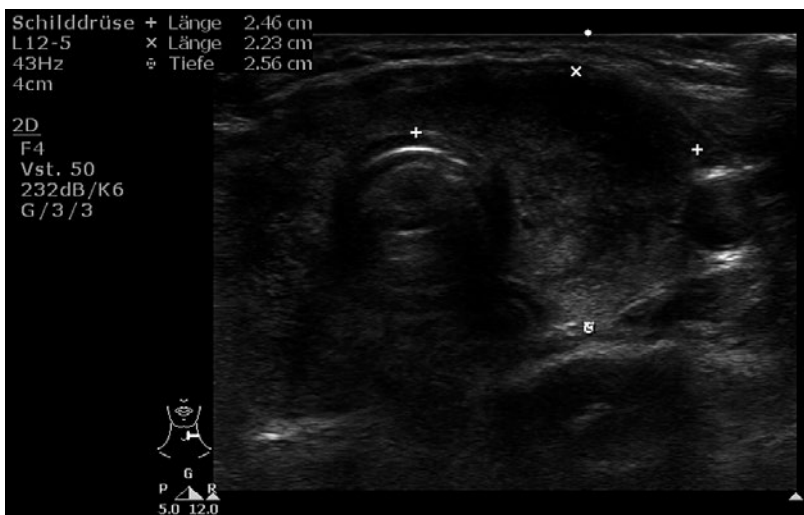


Abbildung 1: Sonographie der Schilddrüse, linke Seite, transversal.

### Physiologische Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft

Während der SS kommt es durch die Östrogenwirkung zu einem Anstieg des Thyroxin-bindenden-Globulins (TBG) im Serum. Aufgrund der vermehrten Bindung von TBG an T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub>, wird die Produktion der peripheren Schilddrüsenhormone in der Schilddrüse gesteigert. Demnach wird die Gesamtkonzentration von T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> erhöht, ohne dass eine Änderung des freien T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> vorliegt [6]. Die Konzentration von TBG und totalem T<sub>4</sub> erreicht einen Peak in der 16. SSW und bleibt bis zur Geburt erhöht [1]. Aufgrund der erhöhten T<sub>4</sub>-Produktion zur Erhaltung der Euthyreose, sowie bedingt durch eine erhöhte renale Jodausscheidung, besteht während der SS ein erhöhter Jodbedarf von ca. 250 µg täglich [7].

Weiters kommt es durch die erhöhten Konzentrationen von humanem Choriongonadotropin (hCG) in den ersten 10–12 Schwangerschaftswochen, bedingt durch die thyroidstimulierende Aktivität des hCG, zu einer

Steigerung der Synthese von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> und entsprechend zu einer TSH-Erniedrigung. Beim hCG und dem TSH handelt es sich um Glykoproteine, welche eine identische α-Untereinheit haben. Die β-Untereinheit ist spezifisch für das hCG, unterscheidet sich jedoch nur geringfügig von der des TSH, wodurch die thyroidstimulierende Wirkung des hCG entsteht.

Mit dem Abfall des hCG-Spiegels kommt es im 2. und 3. Trimenon wieder zu einem leichten Anstieg des TSH; das TSH-Referenzintervall bleibt jedoch niedriger im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen [1]. Aufgrund dieser physiologischen Änderungen gelten während der SS je nach Trimenon unterschiedliche TSH-Referenzwerte. Bei fehlenden Angaben von Trimenon-spezifischen TSH-Referenzintervallen des Labors, schlug die ATA (American Thyroid Association) 2011 in den Guidelines einen oberen TSH-Grenzwert von 2,5 mU/l im 1. Trimenon und von 3,0 mU/l im 2. und 3. Trimenon vor. In den 2017 aktualisierten Guidelines wurde jedoch anhand mehrerer Studien gezeigt, dass die TSH-Referenzintervalle eine grosse Varianz zeigten und bevölkerungsbasiert definiert werden sollten.

### Ursachen einer manifesten Hyperthyreose während der Schwangerschaft

Die transiente TSH-Erniedrigung ist somit ein physiologischer Befund in der SS. Eine manifeste primäre Hyperthyreose (erhöhte freie periphere Schilddrüsenhormone) ist deutlich seltener und tritt in ca. 0,1–0,4% der Schwangerschaften auf. Die häufigsten Ursachen sind eine hCG-bedingte erhöhte Stimulation und der Morbus Basedow. Seltener Ursachen für eine Hyperthyreose während der SS stellen eine uni- oder multifokale Autonomie, eine subakute Thyreoiditis de Quervain, Hyperthyreosis factitia und eine trophoblastische Erkrankung (Blasenmole oder Chorionkarzinom) dar [8].

### Die hCG-bedingte Hyperthyreose

Sehr stark erhöhte hCG-Spiegel, wie sie unter anderem bei Mehrlingsschwangerschaften vorkommen, sind assoziiert mit einer Hyperemesis gravidarum, weshalb es in diesen Situationen häufiger zu einer hCG-bedingten Hyperthyreose kommt. Die hCG-bedingte Hyperthyreose ist meist passager, hat einen selbstlimitierenden Verlauf bis Ende des 1. Trimenons und bedarf meist keiner thyreostatischen Therapie. Häufig kommt es bei dieser Form der Hyperthyreose ausschliesslich zu einer TSH-Suppression (Peak-hCG in der 10.–12. SSW) ohne Erhöhung der peripheren Schilddrüsenhormone. Gelegentlich sind die peripheren Schilddrüsenhormone leicht erhöht, eine schwere symptomatische Hyperthyreose ist selten. Eine Kontrolle der Schilddrüsenhormone nach 4 Wochen ist in der Regel genügend.

Da sich hier die Hyperthyreose erst mit Eintritt der SS entwickeln kann, ist der Beginn der Symptomatik in der Diagnostik entscheidend. Sofern bereits vor der Konzeption Hyperthyreose-Symptome bestanden, spricht das gegen das Vorliegen einer hCG-bedingten Hyperthyreose. Schilddrüsenultraschall und Schilddrüsenautoantikörper sind bei dieser Form der Hyperthyreose in der Regel normal [7] (Tab. 2).

### Morbus Basedow

Spezifische klinische Befunde wie Struma und Exophthalmus, erhöhte Autoantikörper (TRAK und Anti-TPO) und sonographische Befunde (hypoechogenes, vermehrt vaskularisiertes Schilddrüsenparenchym) weisen auf einen Morbus Basedow hin (Tab. 2). Die Durchführung einer Szintigraphie ist in der SS kontraindiziert. Bei symptomatischer Hyperthyreose und deutlich erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen ist eine thyreostatische Therapie auch in der SS möglich. Dann sollten jedoch grundsätzlich tiefe Dosierungen der Thyreostatika angewendet werden, da die Thyreostatika die Plazenta passieren (Ziel- $fT_4$ : im oberen Normbereich). Die Einnahme von Carbimazol ist aufgrund des Risikos für Malformationen auf das 2. und 3. Trimenon limitiert; im 1. Trimenon kann Propylthiourazol (PTU) angewendet werden. Eine Umstellung von PTU auf Carbimazol ab dem 2. Trimenon ist aufgrund der Hepatotoxizität von PTU empfohlen [9]. Mit fortschreitender SS kommt es häufig zu einer Reduktion der Konzentration der TRAK und damit zu einer tenden-

ziellen Regredienz der Hyperthyreose und somit geringerem Bedarf an Thyreostatika [8]. Eine unbehandelte Hyperthyreose während der SS kann schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind haben. Es wurde sowohl eine höhere Rate an Aborten, Frühgeburten, Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung beobachtet [2, 3]. Aufgrund der Plazentagängigkeit der TRAK (im Gegensatz zu den Schilddrüsenhormonen) besteht zudem das Risiko für eine neonatale Hyperthyreose mit konsekutiver Struma, Wachstums- und Entwicklungsstörungen.

Eine Bestimmung der TRAK sollte übrigens auch bei Frauen mit Morbus Basedow durchgeführt werden, bei denen früher eine definitive Therapie (Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie) bereits durchgeführt wurde und die mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden (erhöhter Bedarf in der SS). Deutlich erhöhte TRAK im 3. Trimenon müssen dem Geburtshelfer mitgeteilt werden (Gefahr einer neonatalen Thyreotoxikose, Notwendigkeit einer Sonographie).

Die symptomatische Therapie mit Propranolol (plazentagängig) kann erwogen werden; hierunter wird jedoch eine Tonuserhöhung des Uterus mit nachfolgender Perfusionsminderung sowie eine blutzuckersenkende Wirkung beim Feten beschrieben. Das somit erhöhte Risiko für einen intrauterinen Fruchttod, ein retardiertes Neugeborenes oder eine Frühgeburt muss mit dem zu erwartenden Nutzen abgewogen werden [10]. Eine Thyreoidektomie während der SS ist selten indiziert; sollte jedoch erwogen werden, wenn Allergien,

**Tabelle 2:** Charakteristische Merkmale der Thyreoiditis De Quervain, des Morbus Basedow und der  $\beta$ -HCG medierte Hyperthyreose.

	Thyreoiditis De Quervain	Morbus Basedow	$\beta$ -HCG medierte TSH-Suppression
<b>Autoantikörper</b>	Negativ	TRAK + bei 90% Anti-TPO + 70% Anti-TG + bei 20–50%	Negativ
<b>Entzündungszeichen</b>	Erhöht	Normal	Normal
<b>Sonographie</b>	Landkartenförmig, hypoechoenen Bereiche mit verminderter bis normaler Vaskularisierung	Struma diffusa. Hypoechogenes Parenchym, vermehrte Vaskularisierung	Normal
<b>Klinik</b>			
Prodromalphase (Fatigue, Pharyngitis)	+	–	–
Hyperthyreose-typische Beschwerden (Tachykardie, Nervosität, Tremor)	+	+	+
Fieber	+	–	–
Emesis	–	–	+
Zervikaler Druckschmerz	±	–	–
Struma	±	+	–
<b>Extrathyreoidale Beschwerden</b>			
Orbitopathie	–	±	–
Dermopathie	–	±	–
Akropachie	–	±	–
<b>Ätiologie</b>	Nicht vollständig geklärt: viral/postviral/Assoziation mit HLA-B35	Autoimmunität Genetische Faktoren/Umweltfaktoren	Beta-HCG-medierte

Korrespondenz:  
Dr. med. univ. (A)  
Florentine Schreiner  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Florentine.schreiner[at]  
usz.ch

Kontraindikationen oder eine Malcompliance in der Einnahme der Thyreostatika bestehen. Vorzugsweise ist die operative Therapie im 2. Trimenon anzustreben und eine medikamentöse Vorbereitung mit Betablocker und Kaliumiodid (50–100 mg/d) ist empfehlenswert. Die TRAK sollten, wie bereits erwähnt, auch nach operativer Therapie aufgrund des Risikos einer fetalen Hyperthyreose gemessen werden [1].

### Thyreoiditis De Quervain

Die subakute Thyreoiditis (auch subakute granulomatöse Thyroiditis) ist gekennzeichnet durch eine Prodromalphase mit Fatigue, Myalgien und Pharyngitis, gefolgt von Schmerzen im Schilddrüsenbereich mit Schwellung der Schilddrüse und hohem Fieber (Tab. 2). Die Schmerzen werden häufig aggraviert bei Kopfbewegungen und die Patienten berichten typischerweise über eine Ausstrahlung zum Ohr oder dem Kieferwinkel. Laborchemisch finden sich erhöhte Entzündungszeichen (Leukozytose, erhöhtes CRP und Blutsenkungs-

rate). Nach den Symptomen der Entzündung klagen über 50% der Patienten über Hyperthyreose-typische Beschwerden (Tachykardie, Unruhe/Nervosität, Tremor), da es durch Destruktion der Follikel zu einer vermehrten Freisetzung von präformierten Schilddrüsenhormonen kommt. Laborchemisch kommt es entsprechend zu einer primären Hyperthyreose mit erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen und TSH-Suppression. Diese akute Phase ist häufig gefolgt von einer leichten Hypothyreose (TSH-Erhöhung) mit anschliessender vollständiger Ausheilung und anhaltender Euthyreose. Sonographisch imponiert häufig ein typisches, landkartenförmiges Bild von einzelnen oder multiplen hypoechogenen Bereichen mit verminderter bis normaler Vaskularisierung. Die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt; es wird eine virale Genese oder ein postviraler Entzündungszustand postuliert bei vorangehendem Infekt der oberen Atemwege (2–8 Wochen vorher) und saisonaler Häufung im Sommer, einhergehend mit dem Peak von Enterovirusinfektionen (Echovirus, Coxsackie-Virus). Eine autoimmune und genetische Assoziation mit HLA-B35 wird ebenfalls diskutiert [11]. Der Verlauf ist meist selbstlimitierend über Wochen bis Monate. Therapeutisch kann eine entzündungshemmende Therapie mit NSAR oder Kortikosteroiden erwogen werden; dies ist im Falle einer SS aufgrund der möglichen Nebenwirkung nach Risiko-Nutzen-Verhältnis abzuwägen. Unter Kortikosteroiden sind im 1. Trimenon erhöhte Raten von Gaumenspalten (mit oder ohne Lippenbeteiligung) nicht auszuschliessen und im 2. und 3. Trimenon wurden je nach Dauer und Dosis Elektrolytstörungen, intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburt, fetale Hypoglykämien, Elektrolytstörungen und selten eine neonatale Nebenniereninsuffizienz beobachtet [12]. Eine thyreostatische Therapie ist aufgrund der vermehrten Freisetzung der Schilddrüsenhormone im Rahmen der Thyreoiditis unwirksam und somit nicht indiziert.

Bei Auftreten einer Thyreoiditis De Quervain in der SS ist auch nach Rückgang der Thyreotoxikose eine laborchemische Kontrolle empfehlenswert, um eine substituitionsbedürftige Hypothyreose nicht zu verpassen.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Das Wichtigste für die Praxis

- Durch die thyroinstimulierende Wirkung von hCG kommt es während der Schwangerschaft (SS) häufig zu einer transienten TSH-Abnahme. In der SS gelten daher Trimenon-spezifische TSH-Referenzintervalle.
- Die häufigsten Ursachen einer manifesten primären Hyperthyreose in der SS sind die hCG-bedingte Stimulation und der Morbus Basedow. Eine fundierte Anamnese mit klinische Untersuchung ermöglicht häufig bereits eine Unterscheidung. Fehlende Hyperthyreose-spezifische Symptome vor Konzeption und fehlende klinische Zeichen für einen Morbus Basedow (Struma, Exophthalmus) weisen auf eine hCG-bedingte Hyperthyreose hin.
- Die hCG-bedingte Hyperthyreose ist meist passager, hat einen selbstlimitierenden Verlauf bis Ende des 1. Trimenons und bedarf meist keiner thyreostatischen Therapie.
- Beim Morbus Basedow ist eine thyreostatische Therapie auch während der Schwangerschaft in möglichst geringer Dosierung indiziert. Carbimazol sollte während des 1. Trimenons aufgrund der möglichen Teratogenität nicht verordnet werden. Alternativ kann hier Propylthiouracil gegeben werden. Als ultima ratio ist eine Thyreoidektomie zu erwägen. Aufgrund der Plazentagängigkeit der TRAK besteht die Möglichkeit einer fetalen Hyperthyreose.
- Eine subakute Thyreoiditis De Quervain ist eine sehr seltene Ursache für eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft. Eine entzündungshemmende Therapie (NSAR, Kortikosteroide) und symptomatische Therapie (Propranolol) ist nach Risiko-Nutzen-Verhältnis abzuwägen.