

# Case Report

Nr. 9, 2018



## Rekombinantes humanes Parathormon rhPTH(1–84) – Natpar® ▼

Wirksame Option für  
Patienten mit durch  
Standardtherapie noch  
nicht ausreichend  
kontrolliertem Hypo-  
parathyreoidismus

**Case Report**

Heft 9, 10. Jahrgang, September 2018,  
ISSN 1611-7875

Dieser Case Report ist den Zeitschriften DMW sowie Dialyse aktuell beigelegt. Diese Ausgabe des Case Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Shire Deutschland GmbH, Berlin.

**Herausgeber**

Dr. med. Gwendolin Etzrodt-Walter  
Endokrinologie Zentrum Ulm  
Weinbergweg 41, 89075 Ulm  
E-Mail: info@endokrinologie-ulm.de

Dr. med. Bettina Stamm  
Medicover Saarbrücken MVZ  
Faktoreistr. 4, 66111 Saarbrücken  
E-Mail: bettina.stamm@medicover.de

**Für den Verlag**

Joachim Ortleb, Lilian Seidt  
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

**redaktionelle Mitarbeit**

Dr. Henrike Ottenjann, München

**Vertrieb**

Malik Zighmi  
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

**Satz**

Fotosatz Buck, Kumhausen  
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

**Titelbild**

Fotolia 44026773

**Verlag**

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart  
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98  
www.thieme.de

**Druck**

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,  
Gewerbering West 27, 39240 Calbe (Saale)

**Manuskripte**

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

**Copyright**

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

**Fotokopien**

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

**Wichtiger Hinweis**

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

**Gebrauchsnamen**

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

# Case Report

9/2018

- |   |   |
|---|---|
| <p>2 Impressum</p> <p>3 Editorial</p> <p>4 <b>Chronischer Hypoparathyreoidismus Substitutions-<br/>therapie mit rekombinant hergestelltem<br/>Parathormon schließt therapeutische Lücke</b></p> <p>6 <b>Fall 1: Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie<br/>und zentraler Lymphknotendisektion aufgrund<br/>eines medullären Schilddrüsenkarzinoms</b></p> | <p>7 <b>Fall 2: Chronischer Hypoparathyreoidismus 6 Jahre<br/>nach Strumaresektion</b></p> <p>9 <b>Fall 3: Chronischer Hypoparathyreoidismus nach<br/>totaler Thyreoidektomie</b></p> <p>10 <b>Fall 4: Hypoparathyreoidismus aufgrund einer<br/>Autoimmunerkrankung</b></p> |
|---|---|



Dr. med. Gwendolin  
Etzrodt-Walter, Ulm

## Hypoparathyreoidismus – vielfach spät entdeckt, aber mit weitreichenden Folgen

Sehr geehrte Kollegen/-innen,

haben Sie evtl. auch den ein oder anderen Patienten, bei dem Sie nicht sofort an Parathormonmangel gedacht haben oder dessen Beschwerden Sie nicht umgehend einem Hypoparathyreoidismus zugeordnet haben? Der Hypoparathyreoidismus ist selten und wird vielleicht auch deswegen stiefmütterlich behandelt. Dabei handelt sich um ein Krankheitsbild von großer Bedeutung für die betroffenen Menschen.



Dr. med. Bettina  
Stamm, Saarbrücken

Nicht immer sind die vorhandenen Symptome spezifisch, nicht immer lassen sie sich sofort dem richtigen Krankheitsbild zuordnen. Es kommt bedingt durch den Hormonmangel und die Hypokalziämie zu vielfältigen Beeinträchtigungen der physischen und psychischen Gesundheit. Bei den Betroffenen kann ein Hypoparathyreoidismus das Leben total verändern. Die Lebensqualität ist eingeschränkt, wenn der Hormonmangel nicht sehr gut behandelt und ausgeglichen wird. Hier müssen wir Ärzte unbedingt aufmerksamer sein.

Die Behandlung des Hypoparathyreoidismus kann eine große Herausforderung sein. Die Therapieziele zu erreichen und die vorhandenen Therapieoptionen auszuschöpfen, ist nicht immer einfach. Seit Einführung des rekombinant hergestellten Parathormons Natpar® ist die therapeutische Palette nun aber entscheidend ergänzt worden.

Im Folgenden erhalten Sie Hintergrundinformationen zur Erkrankung und zu den aktuellen Therapieempfehlungen. Einige eindrucksvolle Fälle aus der Praxis untermauern die Relevanz der Erkrankung und Bedeutung der individuellen Therapie.

# Chronischer Hypoparathyreoidismus

## Substitutionstherapie mit rekombinant hergestelltem Parathormon schließt therapeutische Lücke

Autoren: Dr. med. Gwendolin Etzrodt-Walter  
Dr. med. Bettina Stamm

### ZUSAMMENFASSUNG

Ein Parathormon-Mangel führt zu einer komplexen Dysregulation der Kalzium- und Phosphat-Homöostase und beeinträchtigt die Funktion multipler Organsysteme. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Vor allem der chronische Hypoparathyreoidismus zeigt eine nicht unerhebliche Morbidität.

Mit Einführung des rekombinanten humanen Parathormons (rhPTH(1–84)) Natpar® wird für viele Patienten, die mit der bisherigen Standardtherapie nicht ausreichend behandelt werden konnten, eine therapeutische Lücke geschlossen.

### Pathophysiologie des Hypoparathyreoidismus

Parathormon (PTH), hergestellt in den Nebenschilddrüsen, regelt den Kalzium-, Magnesium-, Phosphat- und Vitamin-D-Spiegel im Blut. Wenn PTH fehlt oder nicht ausreichend wirken kann, dann kann ein Hypoparathyreoidismus mit Hypokalziämie und Hyperphosphatämie sowie reduzierten Vitamin-D-Konzentrationen entstehen.

Der normale Regelkreis funktioniert wie folgt: Ein Abfall des Serumkalziums wird vom Kalzium-Sensing Rezeptor detektiert, über den die Freisetzung des Parathormons (PTH) erfolgt. PTH aktiviert die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und bewirkt in der Niere eine vermehrte Kalzium-Reabsorption. Zudem hat PTH in der Niere einen Einfluss auf die Phosphathomöostase. Über das PTH wird das aktive Vitamin-D<sub>3</sub>-Hormon gebildet, über das dann eine vermehrte Kalzium- und Phosphataufnahme aus dem Darm erfolgt.

### Ursachen und Symptome

Die Ursachen eines Hypoparathyreoidismus sind mannigfaltig. Am häufigsten ist die iatrogene Form mit fehlender oder verminderter Parathormonsynthese durch fehlendes Nebenschilddrüsengewebe nach Thyreoidektomie, Parathyreoidektomie oder sog. „Neck dissection“. In seltenen Fällen können auch eine Genmutation z. B. im Kalzium-Sensing-Rezeptor-Gen oder ein Autoimmunprozess z. B. im Rahmen einer polyglandulären Autoimmunendokrinopathie verantwortlich sein. Ein Hypoparathyreoidismus kann aber auch rein idiopathisch entstehen.

In den ersten Wochen nach einer Operation (OP) kann es sein, dass sich die Nebenschilddrüsen erholen und ein Hypoparathyreoidismus nur passager auftritt. Bei ca. 1–1,5% der Operierten persistiert der Parathormon-Mangel. Ist dies länger als 6 Monate der Fall, spricht man von einem chronischen Hypoparathyreoidismus [1]. Das Risiko ist dann am höchsten, wenn eine Operation z. B. aufgrund einer Basedow-Struma oder eines Malignoms mit Lymphadenektomie erfolgte [1]. Die Klinik ist individuell sehr unterschiedlich. Nicht selten dauert es Jahre, bis Patienten nach einer Schilddrüsen-OP die richtige Diagnose erhalten [2]. Bekannteste Symptome sind hypokalzämische Tetanien, Parästhesien und Muskelkrämpfe. Es können aber auch Laryngospasmen oder Bronchospasmen, die als Asthma fehlgedeutet werden, auftreten. Epileptische Anfälle, kardiale Probleme, Nierensteine, Verkalkungen, Katarakte oder psychiatrische Symptome wie Ängste oder Depressionen sind weitere mögliche Folgen.

### Aktuelle therapeutische Optionen

Die Therapieziele bei chronischem Hypoparathyreoidismus basieren auf Expertenmeinungen oder aber auf europäischen bzw. amerikanischen Empfehlungen. Oberstes Therapieziel ist bei allen, ein Wohlbefinden der Patienten zu erlangen. Die Kalziumwerte sollten im unteren Normbereich liegen, die Phosphatwerte im Serum sowie Kalziumwerte im Urin sollten im Normbereich und das Kalzium-Phosphatprodukt  $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  sein [3, 4]. Bisherige Therapien umfassen in erster Linie die Einnahme von Kalzium und aktivem Vitamin D sowie ggf. die Gabe von Phosphatbindern und Diuretika. Allerdings führt diese Therapie immer wieder zu kurz- und

auch langfristigen Problemen. Da nicht das ursächlich fehlende Hormon ersetzt wird, gelingt es nicht, bei allen Patienten den Normalzustand und ein komplettes Wohlbefinden zu erreichen [5,6].

Eine Therapie durch Ersatz des Hormons war lange nicht möglich. Erst 2017, mit Einführung von Natpar®, einem rekombinant hergestellten Parathormon, dessen Aminosäuresequenz der des kompletten endogenen, humanen Parathormons gleicht, konnte diese bisher noch offene Lücke geschlossen werden. Es ist als zusätzliche Therapie für erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt [7]. Das Medikament kann den Bedarf des Patienten an Kalzium und aktivem Vitamin D reduzieren bei gleichzeitigem Erhalt des Serum-Kalziumspiegels im gewünschten Bereich und Verbesserung des Kalzium-Phosphat-Metabolismus.

## Nachhaltige Wirksamkeit von rhPTH(1–84)

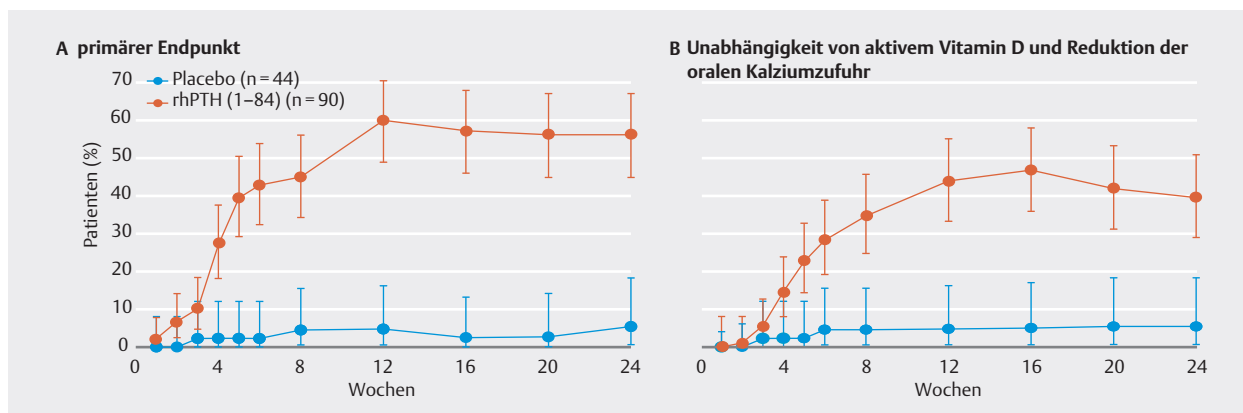
Sicherheit und Wirksamkeit wurden in der randomisierten doppelblind placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie REPLACE getestet. 134 Patienten, die schon 5–10 Jahre an einem chronischen Hypoparathyreoidismus erkrankt waren und bereits vor der Studie mit hohen Dosierungen von Kalzium und Vitamin-D-Derivaten therapiert wurden, wurden randomisiert und bekamen rhPTH(1–84) (n = 90) oder Placebo (n = 44) über 24 Wochen. Die Initialdosis von rhPTH(1–84) betrug 50 µg und konnte schrittweise innerhalb von 12 Wochen auf bis zu 100 µg/d erhöht werden. Primärer Endpunkt der Studie war das Aufrechterhalten oder Erreichen einer

Normkalziämie bei einer Reduktion der oralen Einnahme von Kalziumsalzen und aktivem Vitamin D um mind. 50 % gegenüber der alleinigen Standardtherapie. Dies erreichten 53 % aller Behandelten (vs. 2 % unter Placebo,  $p < 0,0001$ ) [8]. Der sekundäre Endpunkt war erreicht, sobald Patienten ohne Vitamin-D-Derivate und weniger als 500 mg Kalziumzufuhr eine Normkalziämie aufwiesen. Dies schafften 43 % unter rhPTH(1–84) vs. 5 % unter Placebo,  $p < 0,0001$  (► **Abb. 1**).

In einer prospektiven Langzeitstudie über 6 Jahre konnte zudem gezeigt werden, dass auch unter langfristiger Therapie mit rhPTH(1–84) die Kalziumwerte im Serum stabil blieben, die Gabe von Kalzium und Vitamin D konnte um 53 bzw. 67 % reduziert werden (beide  $p < 0,0001$  vs. Baseline). Die Therapie mit rhPTH(1–84) wurde zudem im Allgemeinen gut toleriert [9].

## Literatur

- [1] Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al. World J Surg 2000; 24: 1335–1341
- [2] Interview Wien klin Mag <https://doi.org/10.1007/s00740-018-0227-0>, Springer Nature 2018
- [3] Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C et al. Eur J Endocrinol 2015; 173: G1–G20
- [4] Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D et al. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2273–2283
- [5] Romijn JA, Smit JW, Lamberts SW. Eur J Endocrinol 2003; 149: 91–97
- [6] Arlt W, Fremerey C, Callies F et al. Eur J Endocrinol 2002; 146: 215–222
- [7] Fachinformation Natpar®, Stand 01/2018
- [8] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 275–283
- [9] Rubin MR, Cusano NE, Fan WW et al. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2742–2750; doi: 10.1210/jc.2015-4135



► **Abb. 1** Veränderungen in Kalzium- und Vitamin-D-Dosen in der Behandlungsphase, nach Behandlungsgruppen sortiert; mod. nach [9]. **A:** Den primären Wirksamkeitsendpunkt – unter rhPTH(1–84) Normkalziämie mit Reduktion der oralen Kalzium- und Vitamin D-Einnahme um mind. 50 % – erreichten nach 24 Wochen 53 vs. 2 % unter Placebo. **B:** Den sekundären Endpunkt, orales Vitamin-D abzusetzen und die Zufuhr oralen Kalziums auf  $\leq 500$  mg/d zu reduzieren, erreichten unter rhPTH(1–84) 43 vs. 5 % unter Placebo.

## Fall 1

# Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie und zentraler Lymphknoten- dissektion aufgrund eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

Autor: Dr. med. Bettina Stamm

### ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Thyreoidektomie entwickelte ein 57-jähriger Patient einen Hypoparathyreoidismus (HypoPT), der mit Alfacalcidol und Kalzium sowie einer hohen Dosis Cholecalciferol (20 000 IE/Tag)

nicht ausreichend zu behandeln war. Erst eine ergänzende Therapie mit Natpar® führt zu einer Stabilisierung.

## Anamnese

57-jähriger Patient mit Zustand nach Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion aufgrund eines medullären Schilddrüsenkarzinoms im April 2008. Postoperativ Diagnose eines HypoPT. Nebenbefunde: arterieller Hypertonus, Z. n. Apoplex 2012, wiederholt depressive Episoden, progrediente Myopathie.

## Diagnose und Therapie

Bei Erstvorstellung 7 Monate nach der Thyreoidektomie klagte der Patient über starke Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe. Das albumin-korrigierte Kalzium i. S. lag bei 1,6 mmol/l. Aufgrund der klinischen und laborchemischen Befunde wurde die Diagnose eines postoperativ entstandenen chronischen HypoPT gestellt und zunächst eine Therapie mit Alfacalcidol, Cholecalciferol und Kalzium eingeleitet.

## Verlauf der Erkrankung

Unter der primären Therapie hatte der Patient stark schwankende Kalzium-Serumspiegel, die immer wieder Dosisanpassungen erforderlich machten. Er war zudem in schlechter körperlicher Verfassung.

Im Juli 2017 bestand bei erneuter Vorstellung bereits seit 7 Monaten eine Arbeitsunfähigkeit. Der Patient klagte über Muskelschmerzen und -schwäche, fortbestehende Depressionen und eine Gewichtszunahme von 20 kg unter Antidepressiva-Therapie. Die Folge war ein sozialer Rückzug.

Im Juli 2017 hatte der Patient unter der Medikation (jeweils Tagesdosis) mit Alfacalcidol 1 µg 2-0-1, Kalzium 2 × 500 mg und Cholecalciferol 20000 IE folgende Laborkonstellation: Kalzium 1,98 mmol/l, Phosphat 4,85 mg/dl, Krea 1,13 mg/dl, CK 217 U/l, TSH 1,33 µU/ml.

## Therapieumstellung auf Natpar®

Trotz hochdosierter Therapie mit Alfacalcidol, Cholecalciferol und Kalzium zeigte sich eine kontinuierliche Verschlechterung der körperlichen Verfassung. Die Laborwerte waren nicht zufriedenstellend. Daher erfolgte im November 2017 eine Therapieumstellung auf Natpar® mit 50 µg/die s. c. Die Alfacalcidol-Dosis wurde um 50 % reduziert, Cholecalciferol wurde abgesetzt.

## Verlauf nach Umstellung

Klinisch geht es dem Patienten bis heute deutlich besser. Die Muskelschmerzen sind kontinuierlich rückläufig. Seine psychische Verfassung hat sich stabilisiert, die Antidepressiva konnten abgesetzt werden. Der Patient ist sportlich wieder aktiv und war 2 Wochen nach Therapiebeginn wieder arbeitsfähig.

Zehn Tage nach Umstellung wurden folgende Laborwerte im Serum erhoben: Kalzium 2,17 mmol/l, Phosphat 5,03 mg/dl, Krea 1,12 mg/dl, CK 331 U/l.

Im April 2018 sah es wie folgt aus: Kalzium 2,12 mmol/l, Phosphat 4,75 mg/dl, Krea 1,02 mg/dl, CK 261 U/l, Kalziumausscheidung 6,5 mmol/24h.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Standardtherapie bei HypoPT ist die Gabe von Calcitriol bzw. Alfacalcidol in Kombination mit Kalzium (500–2000 mg). Bei sehr unbefriedigender Stoffwechselkontrolle, Entwicklung von Organkomplikationen und starken Beschwerden kann eine Therapie mit rhPTH(1–84) erwogen werden. Wichtig ist zudem, dass Patienten mit HypoPT trotz vermeintlich „guter“ Laborkonstellation häufig eine schlechte Lebensqualität haben und diesbezüglich konsequent befragt werden sollten.

## Fall 2

### Chronischer Hypoparathyreoidismus 6 Jahre nach Strumaresektion

**Autor:** Dr. med. Gwendolin Etzrodt-Walter

#### ZUSAMMENFASSUNG

Sechs Jahre nach einer Strumaresektion wird bei einer 43-jährigen Patientin ein chronischer Hypoparathyreoidismus diagnostiziert. Eine Therapie mit Kalzium und Calcitriol führt zu keinem zufriedenstellenden klinischen Erfolg. Die Patientin litt unter Haarausfall,

Stimmungsschwankungen und Gedächtnisprobleme. Erst nach Einstellung auf Natpar® kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik.

## Anamnese

43-jährige Patientin, die im März 2010 eine Strumaresektion aufgrund multipler benignen Knoten hatte. Sie entwickelte danach einen Hypoparathyreoidismus, der über viele Jahre nicht diagnostiziert wurde. Die Patientin war wegen Tetanien und Krämpfen immer wieder in der Notaufnahme. Diese wurden als Panikattacken bzw. Hyperventilationssyndrom bewertet bzw. fehlgedeutet. Erst die Elektrolytbestimmung bei der letzten Notfallsituation 2012 ergab, dass die Patientin ein sehr niedriges Kalzium und damit hypokalzämische Krisen hatten. In der Folge wurde dann auch das Parathormon bestimmt.

## Diagnose und Therapie

Aufgrund niedriger Parathormonwerte und entgleister Kalziumwerte wurde 2 Jahre postoperativ die Diagnose eines Hypoparathyreoidismus gestellt und eine Standardtherapie eingeleitet. Die letzte Medikation beinhaltete Kalzium 1500 mg/Tag (Kalzium 500 mg: 1–1–1) und Calcitriol 2,5 µg/Tag (Calcitriol 0,5 µg: 2–1–2)

## Verlauf der Erkrankung

Trotz diverser Dosierungsversuche und Aufklärung hinsichtlich Ernährung und konsequenter Medikamenteneinnahme gelang keine adäquate Kontrolle der Symptome. Die Einstellung mit einer Standardmedikation war schwierig. Da die Patientin von Beruf Köchin und an einem heißen Arbeitsplatz tätig ist, kommt es allein schon durch das Schwitzen zu hohen Elektrolytverlusten. Zudem ist berufsbedingt die kontrollierte Einnahme der Medikation zu normalen Zeiten nicht immer möglich. Darüberhinaus litt die Patientin unter Haarausfall, Stimmungsschwankungen und Gedächtnis-

problemen. Sie entwickelte eine Aversion gegen ihre Medikation.

Die Laborwerte wurden 2017 alle 3 Monate kontrolliert. Das Kalzium im Serum betrug in den Monaten Februar, Mai und August 1,9 / 1,8 und 1,8 mmol/l, das Phosphat im Serum 1,9 / 2,1 und 1,6 mmol/l. Die Kalziumwerte im Urin lagen bei den letzten beiden Kontrollen bei 3,7 und 3,3 mmol/l.

Direkt vor Umstellung auf Natpar® wurden im November 2017 nochmals Laborwerte ermittelt. Das Kalzium im Serum betrug 2,2 mmol/l, Magnesium im Serum 0,8 mmol/l, Phosphat im Serum 1,4 mmol/l und BAP (knochenspezifische alkalische Phosphatase) im Serum 5,1 µg/ml. Kalzium im Urin war 1,77 mmol/l.

## Therapieumstellung auf Natpar®

Aufgrund der bisher unzureichenden Einstellung mit Calcitriol und Kalzium sowie einer Unverträglichkeit gegen Kalzium wurde am 13.11.2017 eine ergänzende Therapie mit rhPTH(1–84) begonnen. Ziel war es, durch eine ergänzende Therapie mit rekombinantem Parathyroidhormon eine Symptombefreiheit und Normalisierung der Laborwerte zu erreichen.

Nach Umstellung auf das rhPTH(1–84) erfolgte alle 2 Wochen eine Kontrolle der Laborwerte. Die Werte waren danach wie folgt: Kalzium im Serum 2,3/2,4 und 2,6 mmol/l, Phosphat im Serum 1,1/1,2/1,4 mmol/l und Kalzium im Urin einmalig bestimmt lag bei 1,8 mmol/l.

Die Kalzium-Gabe konnte nach 6 Wochen halbiert bzw. Calcitriol komplett abgesetzt werden.

## Verlauf nach Umstellung

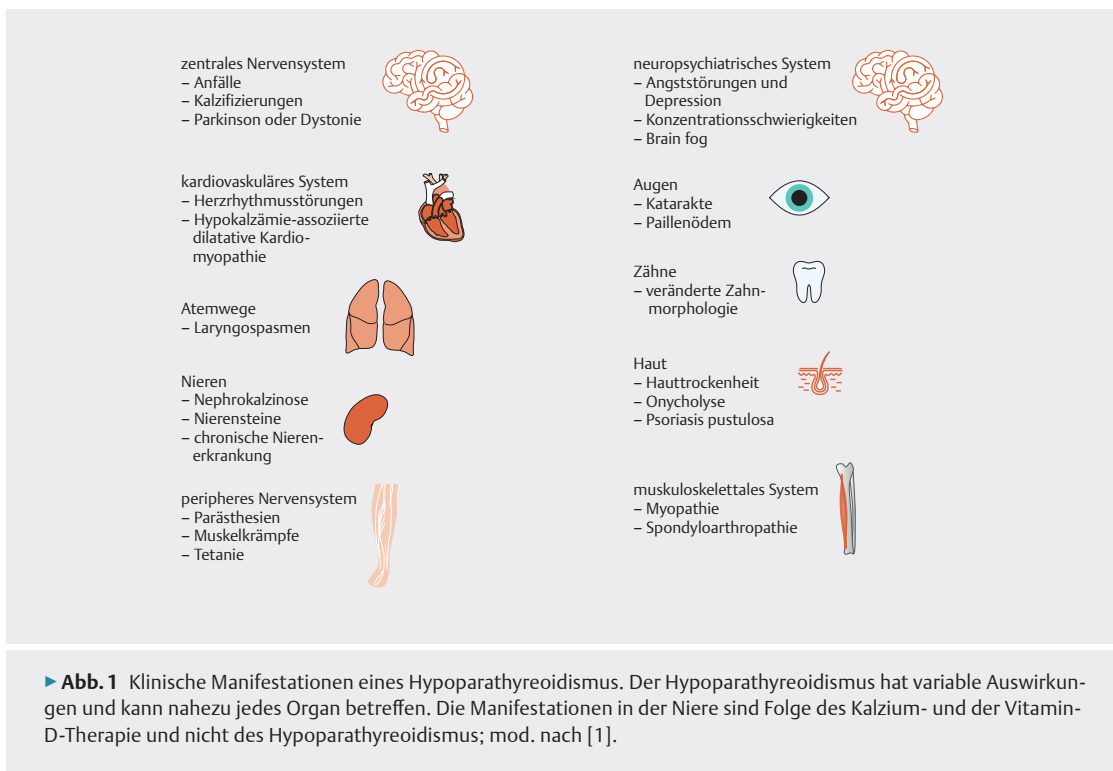
Seit Umstellung der Therapie geht es der Patientin deutlich besser. Sie fühlt sich fitter, macht wieder Sport, schläft besser (Schlafstörungen wurden vorher nicht angegeben), der Haarausfall ist rückläufig und die Verbesserung der Gedächtnisleistung deutlich.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Unter Therapie mit Natpar® kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Die Standardtherapie konnte reduziert werden. Die Umstellung wurde im Allgemeinen gut vertragen.

## Literatur

- [1] Mannstadt M et al. Nat Rev Div Primers 2017; 3: 17055, 1–20



► **Abb. 1** Klinische Manifestationen eines Hypoparathyreoidismus. Der Hypoparathyreoidismus hat variable Auswirkungen und kann nahezu jedes Organ betreffen. Die Manifestationen in der Niere sind Folge des Kalzium- und der Vitamin-D-Therapie und nicht des Hypoparathyreoidismus; mod. nach [1].



## Fall 3

### Chronischer Hypoparathyreoidismus nach totaler Thyreoidektomie

**Autor:** Dr. med. Gwendolin Etzrodt-Walter

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei einer 55-jährigen Patientin besteht seit 18 Jahren ein Hypoparathyreoidismus (HypoPT) in Folge einer Strumaresektion. Eine Therapie mit Kalzium plus Calcitriol führte nicht zu einer ausreichenden

klinischen Stabilisierung, die Werte schwankten immer wieder. Sie litt unter Depressionen, ihre Symptome waren existenzgefährdend. Seit der Einstellung auf Natpar® sind die Symptome rückläufig.

#### Anamnese

55-jährige Patientin, Z. n. Strumaresektion 1980 und totaler Thyreoidektomie 2000. Seitdem ist die Arbeit als Violonistin nicht mehr möglich, die Tätigkeit als Musiklehrerin schwierig.

#### Diagnose und Therapie

Seit 18 Jahren bestehender chronischer HypoPT, der über viele Jahre vom Hausarzt mit 500 mg Kalzium behandelt wurde. Nach Erstvorstellung 2015 in der Praxis sofortige Erhöhung der Kalziumdosis auf 1800 mg/Tag sowie Calcitriol 2,5 µg/Tag.

#### Verlauf der Erkrankung

Nach Änderung der Therapie ging es der Patientin besser, aber sie konnte noch immer nicht länger als 20 Minuten Geige spielen. Die Werte im Februar, Mai und August 2017 waren: Kalzium i. S. 1,8/2,1/ 1,8 mmol/l, Phosphat i. S. 1,4/1,7/1,6 mmol/l und Kalzium i. U. 1-malig 18,9 mmol/l. Direkt vor Therapieumstellung im Oktober 2017: Kalzium i. S. 2,1 mmol/l, Magnesium i. S. 0,7 mmol/l, Phosphat i. S. 1,4 mmol/l, BAP i. S. 8,8 µg/ml und Kalzium i. U. 9,76 mmol/l.

#### Therapieumstellung auf Natpar®

Trotz hoher Standardmedikation schwankten die Laborwerte stark. Die klinische Situation war weiterhin nicht befriedigend. Am 14.10.2017 begann daher eine ergänzende Therapie mit Natpar®.

Die anschließend 2-wöchentlich kontrollierten Laborwerte waren: Kalzium i. S. 2,2/2,4/2,4 mmol/l, Phosphat i. S. 1,5/1,2/1,4 mmol/l. Das Kalzium i. U. sank

nach 2 Wochen bereits auf 5,36 mmol/l. Kalzium und Calcitriol konnten schrittweise reduziert werden.

#### Verlauf nach Umstellung

Nach Umstellung verbesserte sich die klinische Situation der Patientin, ein Arbeiten als Violonistin und Musiklehrerin ist seitdem wieder möglich.

#### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Unter Therapie mit Natpar® kam es zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik und der depressiven Symptome. Die Umstellung wurde im Allgemeinen gut vertragen.

► **Tab. 1** Bei Verdacht auf iatrogenen Hypoparathyreoidismus sind die Bestimmung von Parathormon und Kalzium wichtig. Häufig werden nach Schilddrüsen-Operation aber nur Schilddrüsenwerte gemessen.

#### Hypokalzämie: analytisches Vorgehen<sup>1</sup>

Substanz	Berechnung/Einstufung
<b>Parathormon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutentnahme morgens nüchtern</li> <li>innerhalb 30 Minuten zentrifugieren</li> <li>EDTA-Plasma +4 °C</li> <li>Serum sofort -20 °C</li> <li>Assay-Abhängigkeit berücksichtigen!</li> </ul>
<b>Kalzium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutentnahme morgens nüchtern</li> <li>Vollblut max. 2 Stunden lagern</li> </ul> Serum-Kalzium korrigiert [mmol/l]: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ca (gemessen) - (0,025 × Albumin [g/l]) + 1 oder</li> <li>Ca (gemessen)/(0,55 + (Eiweiß [g/l]/160))</li> </ul> Hypokalzämie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum-Kalzium korrigiert &lt; 2,15 mmol/l</li> <li>ionisiertes Kalzium &lt; 1,15 mmol/l</li> </ul>

<sup>1</sup> Tabellennutzung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Stephan Petersenn, Hamburg

## Fall 4

### Hypoparathyreoidismus aufgrund einer Autoimmunerkrankung

Autor: Dr. med. Gwendolin Etzrodt-Walter

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 45-jährigen Mann wird über viele Jahre ein autoimmun bedingter Hypoparathyreoidismus nicht erkannt. Auch der letzte Versuch mit Kalzium plus Calcitriol war klinisch nicht befriedigend. Wiederkehrende Hypokalziämien führen zu Krämpfen der Atem-

muskulatur und akuten Notfallsituationen. Eine deutliche Verbesserung der Symptomatik besteht erst seit Therapieeinstellung auf Natpar®.

#### Anamnese

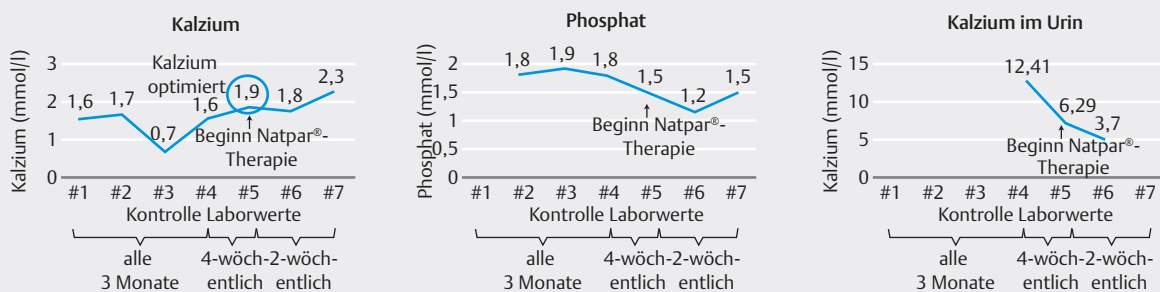
45-jähriger Patient mit einem seit 17 Jahren bestehenden autoimmunen Hypoparathyreoidismus. Der Diagnose gingen jahrelange stationäre Aufenthalte voraus. Wegen Muskelschmerzen wurden wiederholt neurologische Untersuchungen und Muskelbiopsien vorgenommen. Anhaltende Krämpfe im Bereich von Diaphragma und Atemmuskulatur machten zuletzt sogar eine Beatmung erforderlich.

#### Diagnose und Therapie

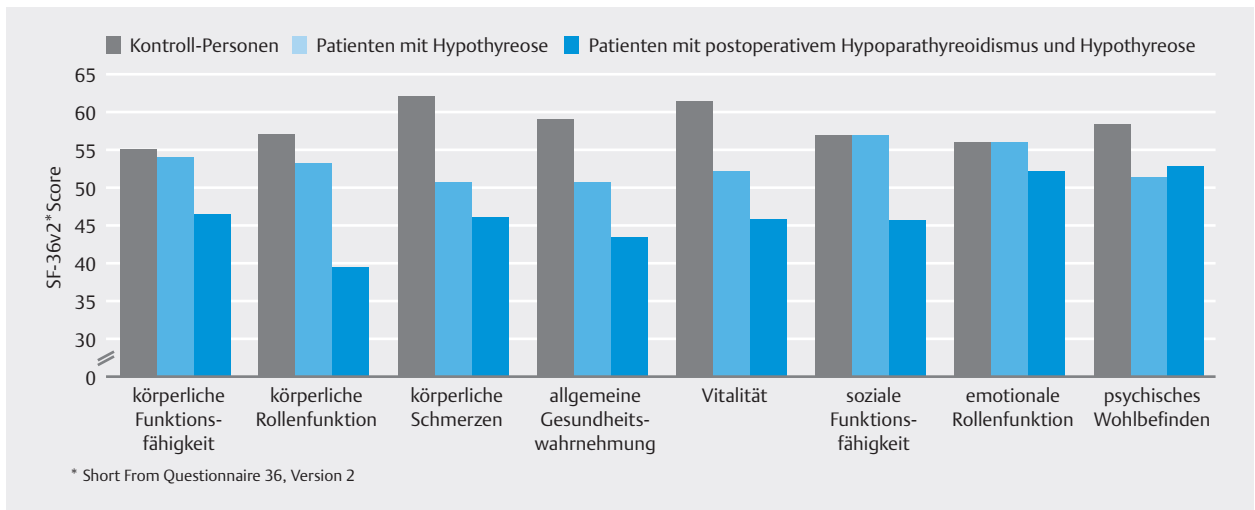
Nach Diagnose des autoimmunen Hypoparathyreoidismus im Jahr 2000 wurden verschiedene Therapieansätze durchgeführt. Die letzte hochdosierte Therapie erfolgte mit 3 µg Calcitriol/Tag (0,5 µg Calcitriol: 2–2–2) und 3000 mg Kalzium/Tag (Kalzium 500 mg: 2–2–2).

#### Verlauf der Erkrankung

Auch unter Therapie kam es immer wieder zu Krampfanfällen und Atembeschwerden. Der Patient war aufgrund der immer wieder auftretenden lebensbedrohlichen Ereignisse durch die Hypokalziämie war psychisch und emotional instabil. Die Familie ließ ihn niemals unbeaufsichtigt, Urlaube erfolgten an Orten mit einem Krankenhaus im Umkreis von 10 km. Die 3-monatlich bestimmten Laborwerte waren auch unter dieser hohen Dosierung nicht im Normalbereich. In den Monaten Februar, Mai und August 2017 waren sie wie folgt: Kalzium im Serum 1,6/1,7/1,7 mmol/l, Phosphat im Serum 1,8/1,9/1,8 mmol/l und Kalzium im Urin in der letzten Kontrolle 12,41 mmol/l. Direkt vor der Therapieumstellung wurden die Laborwerte im Oktober nochmals überprüft: Kalzium im Serum 1,9 mmol/l, Magnesium im Serum 0,8 mmol/l, Phosphat im Serum 1,5 mmol/l, BAP im Serum 6,7 µg/ml und Kalzium im Urin 6,29 mmol/l.



► **Abb. 1** Die Verläufe der Laborkurven von Kalzium im Serum, Phosphat im Serum sowie Kalzium im Urin zeigen ein schnelles Ansprechen auf Natpar®; erstellt nach Angaben von Dr. Etzrodt-Walter, Ulm.



► **Abb. 2** Lebensqualität im Vergleich – bei postoperativem Hypoparathyreoidismus (und Hypothyreose), bei alleiniger Hypothyreose und bei Gesunden. Ein Hypoparathyreoidismus geht mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität einher als eine Hypothyreose ohne Hypoparathyreoidismus; mod. nach [1].

## Therapieumstellung auf Natpar®

Bei dem Patienten bestand auch unter der hochdosierten Standardtherapie weiterhin ein Kalzium-Mangel. Immer wieder waren stationäre Aufenthalte aufgrund von Atemnot erforderlich. Aufgrund der anhaltend nicht zufriedenstellenden klinischen und laborchemischen Situation erfolgte daher am 14.10.2017 eine Umstellung auf eine ergänzende Therapie mit Natpar® mit dem Ziel, auf diese Weise Symptombefreiheit und Normalisierung der Laborwerte zu erreichen.

Nach der Umstellung erfolgte eine 2-wöchentliche Laborwert-Kontrolle mit folgenden ersten Ergebnissen: Kalzium im Serum 1,8/2,3 mmol/l, Phosphat im Serum 1,2/1,5 mmol/l und Kalzium im Urin einmalig bestimmt 3,7 mmol/l.

Die bisherige Medikation mit Calcitriol und Kalzium wurde um mehr als 50% reduziert.

## Verlauf nach Umstellung

Nach der Umstellung kam es zu einer deutlichen Verbesserung der ausgeprägten Beschwerden mit Verkrampfung der Atemmuskulatur. Die wiederholt erforderlichen stationären Aufenthalte sind seit der Umstellung rückläufig. Das Familienleben und das ganze Leben normalisieren sich.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Unter Therapie mit Natpar® kam es zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen und psychischen Beschwerden. Die Lebensqualität des Patienten und seiner ganzen Familie hat sich deutlich verbessert. Es gibt wieder Normalität im Alltag.

### Literatur

- [1] Sikjaer T et al. J Bone Miner Res 2016, 31: 1440–1448

## NATPAR®

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

**Natpar® ▼ 25/50/75/100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.**

**Wirkstoff:** Parathyroidhormon (rdNA), hergestellt in E. coli mittels DNS-Rekombinationstechnik, identisch mit der 84-Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen Parathyroidhormons. **Zusammensetzung:** Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 25/50/75/100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rdNA) in 71,4 Mikroliter Lösung. Jede Patrone enthält 350/700/1050/1400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rdNA). Sonstige Bestandteile: *Pulver:* Natriumchlorid, Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). *Lösungsmittel:* Metacresol, Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Strahlentherapie des Skeletts, maligne Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen, zu Therapiebeginn erhöhtes Risiko für Osteosarkome (z. B. bei der Knochenkrankheit Morbus Paget oder bei Erbkrankheiten), unklare Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, Pseudohypoparathyreoidismus. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Kopfschmerz, Hypoästhesie, Parästhesie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Muskelspasmen. *Häufig:* Hypomagnesiämie, Tetanie, Angst, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Palpitationen, Hypertonie, Husten, Schmerzen Oberbauch, Muskelzucken, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Hyperkalzurie, Pollakisurie, Asthenie, Brustkorbschmerz, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Durst, Anti-PTHAntikörper positiv, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt, Vitamin D erniedrigt.

**Warnhinweis:** Enthält 0,32 mg Natrium/Dosis.

**Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation.

**Verschreibungspflichtig.** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.

**Stand der Information:** Januar 2018

## SHIRE DEUTSCHLAND GMBH

Friedrichstraße 149

D-10117 Berlin

Tel.: +49 (0)30 206 5820

Fax: +49 (0)30 206 582100

© Shire Deutschland GmbH

C-APROM/DE//1761 – Stand 08/2018

NAT0062

# therapie card

## Rekombiniertes humanes Parathormon (rhPTH[1–84])

### Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt

#### Patientenidentifikation

Nicht immer sind Patienten mit Hypoparathyreoidismus unter einer Standardtherapie optimal eingestellt. Durch eine Kategorisierung mittels Checkliste können diese Patienten identifiziert werden. Für die Bestimmung der Laborwerte ist die Einhaltung einer fachgerechten Präanalytik wichtig.

#### Checkliste Chronischer Hypoparathyreoidismus

Name/ID des Patienten: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

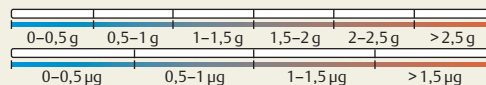
Treffen ein oder mehrere der nachfolgenden Kriterien zu, könnte dies ein Hinweis sein, dass sich der chronische Hypoparathyreoidismus des Patienten durch die Standardtherapie nicht ausreichend kontrollieren lässt.

#### aktuelle Therapie (Orales Kalzium/Vitamin D):


- Kalzium > 2,5 g  
aktives Vitamin D > 1,5 µg

Kalzium


aktives Vitamin D




#### biochemisches Parameter:

- $\text{Ca}^{2+}$  Serum-Kalzium-Konzentration außerhalb des Referenzbereiches (< 2,12 oder > 2,65 mmol/l)
-  Hypercalciurie (Urin-Kalzium-Ausscheidung > 4 mg/kg/24 h) und/oder reduzierte Kreatinin-Clearance
- $\text{PO}_4^{3-}$  Hyperphosphatämie (Serum-Phosphat-Konzentration > 1,4 mmol/l) und/oder Serum-Kalzium-Phosphat-Produkt (> 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>)



#### starke und/oder anhaltende Symptome, die mit Hypoparathyreoidismus assoziiert werden:

-  Dies können u. a. sein:
- **physische Symptome**  
Ermüdung  
Muskelschmerzen/Krämpfe  
Parästhesie
  - **kognitive Symptome**  
„Brain fog“/mentale Lethargie  
Konzentrationsschwäche  
Gedächtnisverlust/Vergesslichkeit
  - **emotionale Symptome**  
Ängstlichkeit/innere Unruhe  
Traurigkeit/Depression  
Empfindlichkeiten

#### eingeschränkte Lebensqualität:

-  folgende Bereiche können betroffen sein:
- physische Leistungsfähigkeit
  - physische Schmerzen
  - gesellschaftliche Teilhabe
  - psychische Gesundheit

#### sonstige Parameter:

-  Komorbiditäten wie Nierenverkalkungen oder eingeschränkte Nierenfunktion
-  Krankenhausaufenthalte aufgrund hypokalzämischer Krisen

► **Abb. 1** Checkliste; mod. nach [1, 2]. Die Checkliste kann zur Dokumentation bei Shire Deutschland angefordert werden.

# Hinweise zur Identifikation von nicht ausreichend kontrollierten Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus

Patienten, die hohe Kalzium- und Vitamin-D-Dosen benötigen, um ihre Laborwerte im Normbereich zu halten, haben ein hohes Risiko für weitere Komplikationen. Daher können die Bestimmung einiger weiterer Laborwerte sowie die Beurteilung der Klinik wichtig sein, um diese Patienten dann rechtzeitig zu identifizieren.

► **Tab. 1** Chronischer Hypoparathyreoidismus: Hinweise auf die Indikation einer rhPTH(1–84)-Therapie; mod. nach [1].

### Laborwerte und klinische Beurteilung

- orales Kalzium/Vitamin D zur Kontrolle von Serum-Kalzium oder Symptomen liegt >2,5 g Kalzium oder > 1,5 µg von aktivem Vitamin D oder > 3 µg 1-alpha-Hydroxycholecalciferol
- Hyperkalziurie, Nephrolithiasis (aktuell, anamnestisch oder Risiko)
- eingeschränkte Nierenfunktion, GFR < 60 ml/Min.
- Hyperphosphatämie und/oder ein Ca/P-Produkt > 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>)
- klinisch manifeste Malabsorption
- reduzierte Lebensqualität

## Leitlinien

Bei einer erfolgreichen Therapie sollten die Kalzium-, Phosphat- und Magnesiumwerte sowie Vitamin D im Serum im Normbereich liegen, das Kalzium-/Phosphatprodukt < 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> betragen. Auch die Urin-Kalzium-Ausscheidung sollte Werte innerhalb der Norm zeigen. Eine klinische und laborchemische Kontrolle des Patienten sollte alle 3–6 Monate erfolgen, die Kontrolle der Urinwerte ist 1-mal/Jahr empfohlen.

► **Tab. 2** Klinische Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie: Ziele der Behandlung von chronischem Hypoparathyreoidismus bei Erwachsenen; mod. nach [2].


Parameter	Behandlungsziele				
Serum-Kalzium-Konzentration (Albumin-korrigiertes Gesamt-Calcium)	Patienten, die frei von den Symptomen/Anzeichen einer Hypokalzämie sind, im unteren Teil oder leicht unter dem Referenzbereich halten Zielwerte: 2,1–2,3 mmol/l				
24-Stunden-Urin-Ausscheidung	innerhalb des Referenzbereichs halten: ♂ < 7,5 mmol/24 h (300 mg/24 h) } 0,1 mmol/kg/24 h (4 mg/kg/24 h) ♀ < 6,25 mmol/24 h (250 mg/24 h)				
Serum-Phosphat-Konzentration	innerhalb des Referenzbereichs halten				
Serum Calcium-Phosphat-Produkt	halten: < 4,4 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> (< 55 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )				
Serum-Magnesium-Konzentration	innerhalb des Referenzbereichs halten 0,75–1,05 mmol/l				
Vitamin D	ausreichende Versorgung gewährleisten 25 OHD > 50 nmol/l (> 20 ng/ml)				
routinemäßige Kontrolle empfohlen:	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;"><b>alle 3–6 Monate</b></td> <td style="width: 33%;"><b>jährlich</b></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemische Parameter: Serum-Calcium, Phosphat, Magnesium und Kreatinin, (eGFR: estimated glomerular filtration rate)*</li> <li>• Symptome der Hypo- und Hyperkalzämie</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calciumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin</li> <li>• Anzeichen oder Symptome von Begleiterkrankungen</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>alle 3–6 Monate</b>	<b>jährlich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemische Parameter: Serum-Calcium, Phosphat, Magnesium und Kreatinin, (eGFR: estimated glomerular filtration rate)*</li> <li>• Symptome der Hypo- und Hyperkalzämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calciumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin</li> <li>• Anzeichen oder Symptome von Begleiterkrankungen</li> </ul>
<b>alle 3–6 Monate</b>	<b>jährlich</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemische Parameter: Serum-Calcium, Phosphat, Magnesium und Kreatinin, (eGFR: estimated glomerular filtration rate)*</li> <li>• Symptome der Hypo- und Hyperkalzämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calciumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin</li> <li>• Anzeichen oder Symptome von Begleiterkrankungen</li> </ul>				

\*Wöchentliche oder 2-wöchentliche Überwachung nach Änderung der Therapie empfohlen. Die Definition der Referenzbereiche kann laborspezifische Unterschiede aufweisen.

## Literatur

- [1] Brandi ML et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2273–2283
- [2] Bollerslev J et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol 2015; 173: G1–G20

## Impressum

therapie  card Rekombinantes humanes Parathormon (rhPTH(1–84)) Natpar<sup>®</sup>

Redaktion: Dr. Henrike Ottenjann, München

**Eine Sonderpublikation unterstützt von Shire Deutschland GmbH, Berlin.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2018 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart