



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 10 975 T2 2007.07.12

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 553 938 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 10 975.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/IB03/04514

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 748 446.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/035050

(86) PCT-Anmeldetag: 13.10.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 29.04.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 20.07.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 03.01.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 12.07.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/427 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 5/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

418592 P 15.10.2002 US

(73) Patentinhaber:

Board of Supervisors of Louisiana State
University and Agricultural and Mechanical
College, New Orleans, La., US

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

WOLTERING, A., Eugene, Kenner, LA 70065, US

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON EPOTHILONE ZUR BEHANDLUNG HYPERPARATHYREOIDISMUS

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

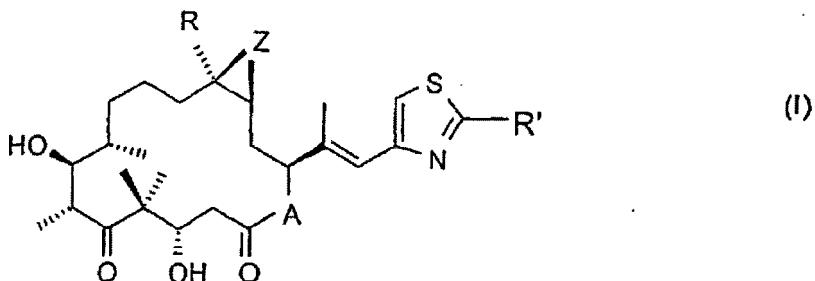
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters, insbesondere eines Menschen, der an Hyperparathyroidismus leidet, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Epothilonderivats der Formel I gemäß folgender Definition an einen solchen Warmblüter.

[0002] Die Epothilone, insbesondere die Epothilone A, B und D, repräsentieren eine neue Klasse mikrotubularer stabilisierender cytotoxischer Mittel, wozu beispielsweise hingewiesen wird auf K. Gerth et al., J. Antibiot. 49, Seiten 560 bis 563 (1996) oder Hoefle et al., DE 41 38 042 A.

[0003] Überraschend wurde nun gefunden, dass Epothilonderivate der Formel I



worin A für O oder NR_N steht, worin R_N für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht, oder pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon, eine günstige Wirkung bei der Behandlung von Hyperparathyroidismus zeigen.

[0004] Dementsprechend bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters, der an Hyperparathyroidismus leidet, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Epothilonderivats der Formel I, worin A für O oder NR_N steht, worin R_N für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon an einen behandlungsbedürftigen Warmblüter.

[0005] Sofern nichts anderes gesagt ist, dann sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Offenbarung organische Reste oder Verbindungen zu verstehen, bei denen sich die Angabe Nieder auf einen Gehalt von nicht mehr als 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen, bezieht.

[0006] Eine Verbindung der Formel I, worin A für O steht, R für Wasserstoff steht und Z für O steht, ist als Epothilon A bekannt, während eine Verbindung der Formel I, worin A für O steht, R für Methyl steht und Z für O steht als Epothilon B bekannt ist, eine Verbindung der Formel I, worin A für O steht, R für Wasserstoff steht und Z eine Bindung ist, als Epothilon C bekannt ist und eine Verbindung der Formel I, worin A für O steht, R für Methyl steht und Z eine Bindung ist, als Epothilon D bekannt ist.

[0007] Epothilonderivate der Formel I, worin A für O oder NR_N steht, worin R_N für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl steht und Z für O oder eine Bindung steht und Verfahren zur Herstellung solcher Epothilonderivate sind vor allem allgemein und spezifisch beschrieben in WO 93 010 121 A, US 6 194 181 A, WO 98 025 929 A, WO 98 008 849 A, WO 99 043 653 A, WO 98 022 461 A und WO 00 031 247 A, und zwar jeweils insbesondere in den Verbindungsansprüchen und den Endprodukten der Ausführungsbeispiele. Epothilonderivate der Formel I, insbesondere Epothilon B, lassen sich in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreichen, wie sie in WO 99 039 694 A offenbart sind.

[0008] Epothilonderivate der Formel I, worin A für O oder NR_N steht, worin R_N für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht, und Verfahren zur Herstellung und Verabreichung solcher Epothilonderivate sind insbesondere generisch und speziell in WO 99 067 252 A offenbart.

[0009] Die Transformation von Epothilon B zum entsprechenden Lactam wird im Schema 21 (Seiten 31 und 32) und im Beispiel 3 von WO 99 002 514 A (Seiten 48 bis 50) beschrieben. Die Transformation einer Verbindung der Formel I, die sich von Epothilon B unterscheidet, in das entsprechende Lactam kann in analoger Weise durchgeführt werden. Entsprechende Epothilonderivate der Formel I, worin R_N für Niederalkyl steht, können

nach bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch reduktive Alkylierungsreaktion ausgehend vom Epothilonderivat, worin R_N für Wasserstoff steht.

[0010] Die hierin verwendeten Ausdrücke Behandlung oder Behandeln umfassen die Behandlung von Patienten mit Hyperparathyroidismus oder die sich in einer Vorstufe dieser Krankheit befinden, wobei eine solche Behandlung ein oder mehr der folgenden Effekte bei Hyperparathyroidismuspatienten hervorruft:

- eine Reduktion der Blutspiegel an Parathyroidhormon,
- eine Reduktion der Urinspiegel an Parathyroidhormon,
- eine Reduktion der Calciumspiegel im Blut,
- eine Reduktion der Calciumspiegel im Urin,
- eine Erhöhung der Knochendichte.

[0011] Bei der Diskussion von Verfahren schließen Bezugnahmen auf die Wirkstoffe selbstverständlich auch die pharmazeutisch akzeptablen Salze ein. Haben diese Wirkstoffe beispielsweise wenigstens ein basisches Zentrum, dann können sie auch Säureadditionssalze bilden. Entsprechend können auch Säureadditionssalze gebildet werden bei denen, falls gewünscht, ein zusätzliches basisches Zentrum vorhanden ist. Die Wirkstoffe mit einer Säuregruppe, beispielsweise mit COOH, können auch Salze mit Basen bilden. Der Wirkstoff oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon kann auch in Form eines Hydrats verwendet werden oder sonstige Lösemittel einschließen, welche zur Kristallisation verwendet werden.

[0012] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Epothilonderivat der Formel I verwendet, worin A für O steht, R für Niederalkyl, insbesondere für Methyl, Ethyl oder n-Propyl, oder Wasserstoff steht und Z für O oder eine Bindung steht. Bevorzugter wird ein Epothilonderivat der Formel I verwendet, worin A für O steht, R für Methyl steht und Z für O steht, wobei diese Verbindung als Epothilon B bekannt ist.

[0013] In der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen wird unter Hyperparathyroidismus ein primärer, sekundärer oder tertiärer Hyperparathyroidismus verstanden. Ferner sind drei verschiedene Formen von tertiärem Hyperparathyroidismus bekannt, welche Adenom, Hyperplasie und Carcinom sind.

[0014] Eine Kontrolle einer Hypercalcämie aus wieder auftretendem oder persistentem Parathyroidadenom, Parathyroidhyperplasie oder Parathyroidcarcinom ist schwierig und gelegentlich sogar unmöglich. Zur Kontrolle der symptomatischen Hypercalcämie, welche durch diese Zustände induziert wird, wurde bereits eine Reihe an Versuchen unternommen.

[0015] Die vorliegende Erfindung bezieht sich vorzugsweise auf Parathyroidadenom, Parathyroidhyperplasie und Parathyroidcarcinom, bevorzugter auf wiederkehrendes oder persistentes Parathyroidadenom, Parathyroidhyperplasie und Parathyroidcarcinom.

[0016] Die durch Hypercalcämie induzierten Symptome können lebensbedrohend sein. Dies gilt besonders für ein Parathyroidcarcinom, wodurch die Patienten typisch an einer unkontrollierten Hypercalcämie sterben.

[0017] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Kontrolle von Hypercalcämie infolge eines Parathyroidadenoms, einer Parathyroidhyperplasie oder eines Parathyroidcarcinoms.

[0018] Das Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters mit einem Hyperparathyroidismus gemäß vorliegender Offenbarung kann angewandt werden als eine Monotherapie oder zusätzlich zu einer etablierten Therapie, die beispielsweise die Verabreichung eines standardisierten antidiarrhealen Mittels umfasst.

[0019] Der hierin verwendete Ausdruck standardisiertes Antidiarrhöikum schließt ein natürliche Opioide, wie eine Opiumtinktur, ein Paregoric und Codein, synthetische Opioide, wie Diphenoxylat, Difenoxin und Loperamid, Bismuthsubsalicylat, Octreotid und Motilinantagonisten sowie traditionelle antidiarrhöische Remedien, wie Kaolin, Pectin, Berberin und muscarinische Mittel. Das antidiarrhöische Mittel wird als präventive Maßnahme während der Behandlung des Cyclus oder bedarfsweise verwendet, wenn eine Diarrhöe auftritt. Das Antidiarrhöikum wird verabreicht zur Prävention, Kontrolle oder Elimination einer Diarrhöe, die gelegentlich assoziiert ist mit der Verabreichung von Epothilonen, insbesondere von Epothilon B.

[0020] Die Struktur der durch Codenummern, generische Bezeichnungen oder Marken identifizierten Wirkstoffe kann der aktuellen Auflage des Standardkompendiums The Merck Index oder Datenbanken, beispielsweise Patents International, wie IMS World Publications, entnommen werden.

[0021] Die pharmakologische Wirksamkeit einer Verbindung der Formel I, insbesondere von Epothilon B, kann gezeigt werden beispielsweise durch eine Studie, bei welcher an Hyperparathyroidismus leidende Patienten mit kontinuierlichen vierwöchigen Zyklen, drei Wochen an und eine Woche ab, von Epothilon B solange behandelt werden, bis entweder eine Progression der Erkrankung oder nicht akzeptable Nebeneffekte auftreten. Eine Antwort kann anfangs nach den ersten beiden Zyklen evaluiert werden und kann auf unveränderten oder verbesserten klinischen Symptomen beruhen. Evaluierungen für eine Antwort können beispielsweise alle zwei Zyklen hierauf vorgenommen werden.

[0022] Zu erwähnen ist, dass wenigstens ein Teil des mit den Verbindungen der Formel I beobachteten Effekts auf die hierin erwähnten Krankheiten eine Folge der Inhibition von Angiogenese ist. Es gibt eine Reihe an Angiogeneseassays in vitro, die aber keine potentiell brauchbare Information für die Behandlung eines individuellen Patienten zeigen. Clonogene Assays sind bereits zur Evaluierung der Antwort eines einzelnen Tumors auf antineoplastische Mittel verwendet worden, doch werden diese Tumorfragmente in einer Umgebung gezüchtet, die nicht zu einem Neogefäßwachstum führen. Bekannt ist auch, dass humane Venenscheiben, die in einen 0,3 %igen Fibrin-Thrombin-Pfropf inkorporiert sind, aus dem ausgeschnittenen Rand der Gefäßscheibe ein angiogenetisches Gefäßwachstum entwickeln. Der im Folgenden beschriebene in vitro Angiogenese-assay kann herangezogen werden zur Demonstration der Brauchbarkeit der Verbindung der Formel I für die Behandlung der hierin erwähnten Krankheiten.

Methoden

[0023] Tumorscheiben (mit einem Durchmesser von 2 mm) aus sieben frischen chirurgischen Proben werden in Fibrin-Thrombin-Pfropfen inkorporiert, die überlagert sind mit Nährmedium, das 20 % fötales Rinderserum enthält. Man lässt die Fragmente angiogen werden und versetzt das Ganze am 18. Tag mit Nährmedium oder Nährmedium, das eine Verbindung der Formel I enthält. Während der ganzen Zeit werden Tumorscheiben visuell geprüft, um die Prozentmenge an Vertiefungen zu bestimmen, welche eine angiogene Antwort (% I) initiiert hat. Das Neogefäßwachstum, die Neogefäßdichte und die Neogefäßlänge bewertet man zu Zeitintervallen unter Verwendung eines semiquantitativen visuellen Neogefäßbeurteilungsschemas (Angiogenindex (AI) Skala 0 bis 16). Die statistische Signifikanz der dabei erhaltenen Ergebnisse wird getestet unter Verwendung eines Vergleichs von zwei Anteilen für eine prozentuale Initiation und von t-Tests für den Angiogenindex (ein Wert $p < 0,05$ wird signifikant erachtet*).

[0024] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die sich für die Behandlung von Hyperparathyroidismus eignen, enthalten beispielsweise 10 % bis 100 %, vorzugsweise 20 % bis 60 %, eines Wirkstoffs der Formel I. Pharmazeutische Präparationen für eine enterische oder parenterale Verabreichung sind beispielsweise Einheitsdosierungsformen, wie mit Zucker überzogene Tabletten, Kapseln oder Suppositorien und ferner auch Ampullen. Diese werden, falls nichts anderes gesagt ist, in an sich bekannter Weise hergestellt.

[0025] Die wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I kann variieren in Abhängigkeit von der jeweils verwendeten besonderen Verbindung oder der pharmazeutischen Zusammensetzungen hiervon, der Art der Verabreichung und der Strenge des zu behandelnden Hyperparathyroidismus. Die Dosis einer Verbindung der Formel I wird daher entsprechend einer Reihe von Faktoren ausgewählt, wie dem Verabreichungsweg und der renalen und hepatischen Funktion des Patienten. Ein praktischer Arzt, klinischer Arzt oder Veterinärmediziner mit üblichem Wissen kann ohne weiteres die wirksame Menge einer Verbindung der Formel I bestimmen und vorschreiben, die zur Veränderung, Bekämpfung oder Arrestierung des Fortschreitens des jeweiligen Zustands erforderlich ist. Eine optimale Vorschrift zur Erzielung einer Konzentration der Wirkstoffe innerhalb des Bereichs, der eine Wirksamkeit ohne Toxizität ergibt, erfordert ein Regime auf Basis der Kinetiken der für die Zielstellen verfügbaren Wirkstoffe.

[0026] Ist der Warmblüter ein Mensch, dann liegt die Dosis einer Verbindung der Formel I vorzugsweise im Bereich von etwa 0,1 bis 75 mg/m², vorzugsweise von 0,25 bis 50 mg/m² und beispielsweise von 2,5 bis 6 mg/m² einmal pro Woche während zwei bis vier Wochen, beispielsweise drei Wochen, gefolgt von 6 bis 8 Tagen ohne Wirkstoffgabe im Fall eines erwachsenen Patienten.

[0027] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird Epothilon B wöchentlich in einer Dosierung verabreicht, die zwischen etwa 0,1 und 6 mg/m², vorzugsweise zwischen 0,1 und 3 mg/m², beispielsweise bei 2,5 mg/m² für drei Wochen nach einem Intervall von 1 bis 4 Wochen, insbesondere ein Intervall von einer Woche, nach der vorherigen Behandlung liegt. Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird das Epothilon B vorzugsweise an einen Menschen alle 8 bis 24 Tage in einer Dosis verabreicht, die zwischen 0,5 und 7,5 mg/m² liegt.

[0028] Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird das Epothilon B kontinuierlich, beispielsweise während einer Woche oder bis zu vier Wochen in einer Dosis verabreicht, die für einen Blutspiegel von 10 bis 12 M oder darüber sorgt. Vorzugsweise wird der Wirkstoff bei dieser Verabreichung in Form einer Sustained-Release-Formulierung verabfolgt.

[0029] Die Erfindung bezieht sich ferner auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hyperparathyroidismus oder der hierin erwähnten Krankheiten.

Beispiel 1

[0030] In dem oben beschriebenen in vitro Angiogeneseversuch werden mit Epothilon B die folgenden Ergebnisse erzielt.

Tumorart	Prozentuale Initiation		% ↓	P < 0,05	AI (0-16)		% ↓	P < 0,05
	Kontrolle	EpoB 10 ⁻⁸ M			Kontrolle	EpoB 10 ⁻⁸ M		
Brustcarcinom	55,2	3,3	94	*	10,6	1	91	*
Bronchialcarcinoid	41,7	37	12	NS	10,1	6,1	40	NS
Mitteldarmcarcinoid (Midgut)	23,3	20	15	NS	13,7	8,2	40	*
Mitteldarmcarcinoid (hinten)	41,4	0	100	*	8,6	0	100	*
Thyroidkrebs	100	50	50	*	14,1	2,1	85	*
Renalzellencarcinom	60	6,7	88	*	4,9	1	80	*
Thymuscarcinoid	8,3	3,3	40	NS	9,2	2,5	73	NS
Mittelwert +/- Standardfehler (SEM)	47,1 ± 11,1	17,2 ± 7,4	60 ± 14	-	10,2 ± 1,2	3 ± 1,1	73 ± 9	-

Ergebnisse

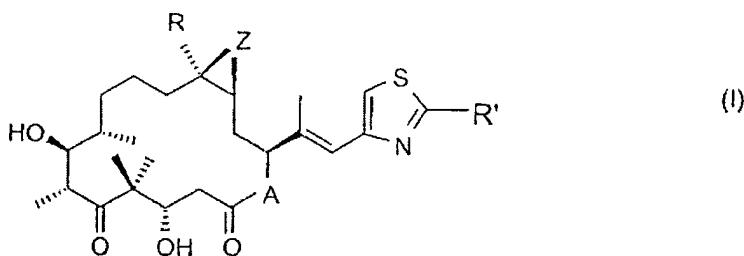
[0031] Alle Tumoren initiierten in vitro eine angiogenetische Antwort. Der mittlere Prozentwert der Vertiefungen, der eine angiogenetische Antwort initiiert hat, beträgt $47,1 \pm 11,1\%$ bei dieser Gruppe von Tumoren. Ein Thymuscarcinoid war das am wenigsten angiogene Carcinom (8,3 % der initiierten Vertiefungen), während ein Thyroidkrebs, welcher als ein Parathyroidadenom identifiziert wurde, eine 100 %ige Initiation zeigte. Im Anschluss an eine Initiation zeigten Tumoren progressive Erhöhungen des Neogefäßwachstums, der Neogefäßlänge und der Neogefäßdichte über die Zeit. Der mittlere Angiogenindex dieser Tumoren betrug $10,2 \pm 1,2$. Eine Behandlung dieser Tumoren mit 10^{-8} M Epothilon B ergab eine signifikante Erniedrigung ($60 \pm 13,8\%$) der Initiation ihrer angiogenen Antwort. Eine anschließende Gefäßentwicklung wurde ebenfalls signifikant durch eine Behandlung mit Epothilon B inhibiert ($73 \pm 9\%$).

Schlussfolgerungen

[0032] Epothilon B kann ein wirksames antiangiogenes Mittel bei einer Vielfalt an Tumorarten sein. Das angewandte in vitro Modell sorgt für eine brauchbare Information für den Arzt über den Effekt spezifischer antiangiogener Mittel auf einen Tumor eines einzelnen Patienten. Dies kann besonders brauchbar sein bei Patienten mit Tumoren, die als eine Gruppe nicht responsiv sind für eine Behandlung mit antineoplastischen Mitteln.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin A für O oder NR_N steht, worin R_N für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hyperparathyreoidismus bei Warmblütern, worin Niederalkyl nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome bedeutet.

2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin A für O steht, R für Methyl steht und Z für O steht, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon.

3. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Behandlung eine wöchentliche Verabreichung des Epothilon-derivats in einer Dosis umfasst, die zwischen etwa 0,1 und 6 mg/m² liegt, während drei Wochen nach einem Intervall von einer bis sechs Wochen nach der vorhergehenden Behandlung.

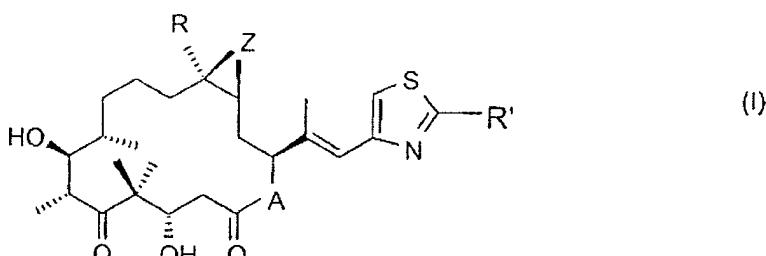
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Hyperparathyreoidismuskrankheit ein Adenom, eine Hyperplasie oder ein Carcinom ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Krankheit ein Parathyreoidadenom, eine Parathyreoidhyperplasie oder ein Parathyreoidcarcinom ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, worin die Parathyreoidkrebskrankheit ein wiederkehrendes oder persistentes Parathyreoidadenom, eine wiederkehrende oder persistente Parathyreoidhyperplasie oder ein wiederkehrendes oder persistentes Parathyreoidcarcinom ist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Hyperparathyreoidismuskrankheit ein primärer oder sekundäre Hyperparathyreoidismus ist.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin A für O oder NR_N steht, worin R_N für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Hypercalcämie infolge eines Parathyreoidadenoms, einer Parathyreoidhyperplasie oder eines Parathyreoidcarcinoms bei Warmblütern, worin Niederalkyl nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome bedeutet.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 8, worin A für O steht, R für Methyl steht und Z für O steht, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon.

10. Verwendung nach Anspruch 9, worin die Behandlung eine wöchentliche Verabreichung des Epothilon-derivats in einer Dosis umfasst, die zwischen etwa 0,1 und 6 mg/m² liegt, während drei Wochen nach einem Intervall von einer bis sechs Wochen nach der vorhergehenden Behandlung.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, worin die Krankheit ein wiederkehrendes oder per-

DE 603 10 975 T2 2007.07.12

sistentes Parathyreoidadenom, eine wiederkehrende oder persistente Parathyreoidhyperplasie oder ein wiederkehrendes oder persistentes Parathyreoidcarcinom ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen