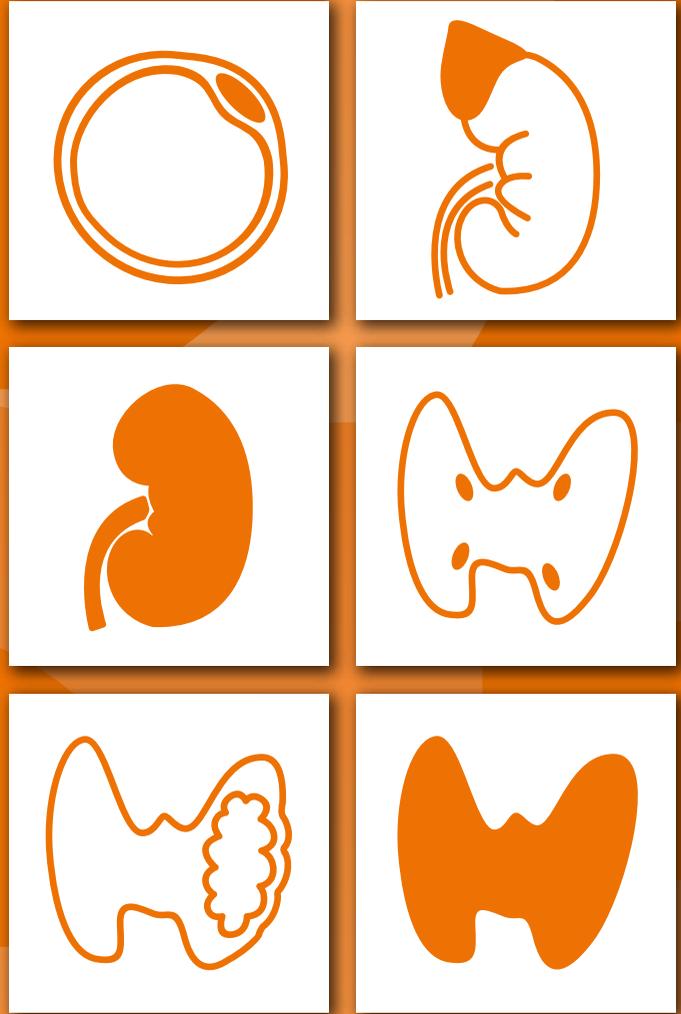


# Endokrinologie Informationen

Sonderheft 2015



## Impressum

### Verlagsanschrift:

Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart  
Telefon (07 11) 89 31-0, Fax -322

### Redaktion:

Dr. Silke Fanta  
Telefon (07 11) 89 31-502, Fax -408  
silke.fanta@thieme.de

### Anzeigenleitung:

Ulrike Bradler  
Telefon (07 11) 89 31-466, Fax -624  
Ulrike.Bradler@thieme.de

### Satz:

Frank-Meinhard Stephan, Stuttgart

### Druck und Verarbeitung:

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,  
Calbe

### Verlag und Copyright:

© 2015 by Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart

Printed in Germany  
ISSN 0721-667-X

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in den Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlages.

**Diese Publikation enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren. Einzelne Beiträge sind ganz oder teilweise von einem Unternehmen gesponsert und sind separat gekennzeichnet.**

### Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwendet haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch 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 angegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift 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. Laborwerte müssen immer auf ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

## Editorial



Martin Reincke



Christof Schöfl

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

zum 17. Mal fand im November 2014 der Intensivkurs für klinische Endokrinologie statt. Am Ufer des Templiner Sees bei Potsdam referierten mehr als 40 hervorragende Experten über zahlreiche Themen dieses facettenreichen, interdisziplinären Fachgebietes.

Wie auch in den letzten Jahren haben wir für Sie eine Auswahl dieser Themen zusammengestellt. Die Autoren erläutern umfassend und prägnant aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie der Hormon- und Stoffwechselerkrankungen. Von den Adipozyten über die Nebennieren und die Nebenschilddrüsen bis zur Schilddrüse: ein Querschnitt durch die endokrinologisch aktiven Gewebe des Körpers.

Die Akademie für Fort- und Weiterbildung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) möchte Sie auch dieses Jahr wieder herzlich zum Intensivkurs einladen: vom 11. bis zum 14. November 2015 in Stuttgart.

Mehr Informationen finden Sie unter [www.endokrinologie.net](http://www.endokrinologie.net). Immer die neuesten endokrinologischen Nachrichten können Sie auf unserem Blog verfolgen: [blog.endokrinologie.net!](http://blog.endokrinologie.net!)

Eine aufschlussreiche Lektüre wünschen Ihnen

Prof. Dr. med. Martin Reincke  
Präsident der Deutschen Gesellschaft  
für Endokrinologie

Prof. Dr. med. Christof Schöfl  
Schriftleiter der Deutschen Gesellschaft  
für Endokrinologie und Herausgeber der  
Endokrinologie Informationen

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christof Schöfl  
Abteilung Endokrinologie und Diabetologie  
Medizinische Klinik 1  
Universitätsklinikum Erlangen  
Ulmenweg 18  
91054 Erlangen



# Endokrinologie Informationen Sonderheft

## 1 Editorial

### Übersichtsarbeiten

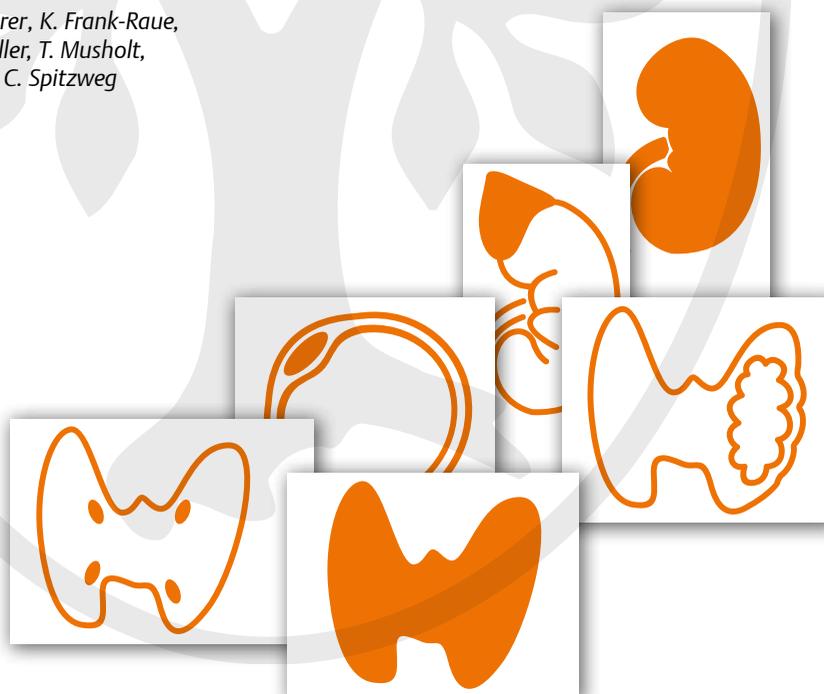
- 4 **Stufentherapie bei Adipositas – Was ändern die neuen Leitlinien?**  
*A. Wirth*
- 10 **Morbus Basedow 2014: Alles wie bisher?**  
*M. Schott*
- 15 **Erkrankungen des Kalziumstoffwechsels durch Mutationen des Kalzium-Sensing-Rezeptors**  
*B. Mayr, C. Schöfl*
- 21 **Therapieoptionen bei primärem Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom**  
*M. Quinkler, H. Remde*
- 26 **Update zum Therapiemanagement des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms**  
*F. Raue, M. Fassnacht, D. Führer, K. Frank-Raue, M. Luster, M. C. Kreissl, S. Müller, T. Musholt, J. Rüssel, M. Schott, V. Tiedje, C. Spitzweg*

### Pharma-News

- 30 **Metopiron® – neu zugelassen zur medikamentösen Therapie des endogenen Cushing-Syndroms und zur Diagnostik**

### Buchtipps

- 32 **B. Snowdon, U. Schäfer-Graf: Schwangerschafts-Diabetes im Griff**  
**C. Keck (Hrsg.): Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis**



# Stufentherapie bei Adipositas – Was ändern die neuen Leitlinien?

A. Wirth

*Die bisherige Leitlinie (LL) von 2007 wurde inhaltlich und konzeptionell umfassend überarbeitet und enthält aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wesentliche und zahlreiche neue Gesichtspunkte. Am 30. April 2014 wurde sie von der AWMF als S3-Leitlinie publiziert ([www.adipositas-gesellschaft.de](http://www.adipositas-gesellschaft.de)), am 17. Oktober 2014 im Deutschen Ärzteblatt [15]. Die Leitlinie enthält detaillierte Angaben zum Evidenz- und Empfehlungsgrad sowie zum Hintergrund; in diesem Beitrag wurde daher darauf verzichtet.*

## Wie wurde die Leitlinie erstellt?

Die Leitlinie ist ein Gemeinschaftsprojekt der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG), der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Diese Fachgesellschaften waren mit eigenen Experten in der Leitlinienkommission vertreten. Vertreten waren auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, verschiedene psychotherapeutische Fachgesellschaften, die Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas (CA-ADIP).

Da die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) komplexe Standards für die Struktur einer S3-Leitlinie vorgibt, wurde professionelle Unterstützung beim Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) in Berlin eingeholt. Das ÄZQ führte in Abstimmung mit der Kommission die Literaturrecherche durch und fand 4495 Abstracts, von denen 119 in die Leitlinie eingingen. Das

ÄZQ formulierte auch Texte und Empfehlungen aufgrund der bisherigen und der schottischen Leitlinie (SIGN), die hinsichtlich Struktur und Expertise als hochwertig einzustufen ist.

Die generierten Texte zirkulierten per E-Mail innerhalb der Kommission, in 4 Telefonkonferenzen wurden sie abgestimmt und in 2 Konsenskonferenzen abschließend verabschiedet. Danach wurde die Leitlinie auf der Homepage der DAG allen Mitgliedern zur Diskussion und Modifikation zur Verfügung gestellt.

Was hat sich in der neuen Leitlinie im Vergleich zur vorhergehenden aus 2007 geändert?

## Adipositas – eine Krankheit

Wenngleich die Adipositas von vielen Institutionen als Krankheit gesehen wird, ist sie dennoch in unserem Gesundheitssystem nicht als Krankheit anerkannt. Die WHO charakterisiert in ihrem Grundsatzpapier von 1999 die Adipositas als Krankheit, das Bundessozialgericht sprach in einem Urteil vom 19.2.2003 vom „Vorliegen einer Krankheit im krankenversicherungsrechtlichen

Bild: © Georg Thieme Verlagsgesellschaft, Silke Fanta

Sinne“ und das Europäische Parlament hat in einer Resolution vom 12.2.2006 die Mitgliedsstaaten aufgefordert, Fettleibigkeit offiziell als chronische Krankheit anzuerkennen [4, 16, 17].

Aus medizinischer Sicht sollten, um einen Körperzustand als Krankheit zu betrachten, folgende Aspekte überzeugend vorhanden sein [3]:

- **Ätiologie:** Die Ursachen der Adipositas als Ungleichgewicht von Energieaufnahme und Energieverbrauch infolge Fehlernährung, körperlicher Inaktivität, Pharmaka und genetischer Determinierung sind inzwischen gut beschrieben.
- **Pathologie der Adipositas:** Vermehrung von Depotfett (subkutan und viszeral) sowie von ektopelem Fett v. a. in der Leber, der Muskulatur und dem Pankreas
- **Pathophysiologie der Adipositas:** Mechanismen, die bei vermehrter Körperfettmasse andere Organe negativ beeinflussen, sind beschrieben, wenn auch nicht vollständig aufgeklärt. Produkte des Fettgewebes (Hormone, andere Substanzen) können auf vielfältige Art und Weise zu Funktionsstörungen und Organschäden (z. B. Diabetes mellitus Typ 2, polyzystisches Ovarialsyndrom, koronare Herzkrankheit, degenerative Gelenkveränderungen) sowie zu psychosozialer Beeinträchtigung führen.

Ähnliche Bewertungen wurden kürzlich von der American Medical Association und der Association of Clinical Endocrinologists vorgenommen. In Übereinstimmung mit diesen Einschätzungen kam die Leitlinienkommission zu dem Schluss, dass Adipositas aus medizinischer Sicht als Krankheit einzuordnen ist.

### Verbreitung der Adipositas

In den vergangenen Jahren war weiterhin eine Zunahme von Übergewicht und Adipositas feststellbar. Nach einer Erhebung des Robert-

Koch-Instituts von 2011 sind 23,9% der Frauen und 23,3% der Männer in Deutschland adipös. Das gesundheitlich wünschenswerte Gewicht von <math>25 \text{ kg/m}^2</math> überschreiten 67% der Männer und 53% der Frauen [7]. Die Adipositas ist deutlich altersabhängig, im Erwachsenenalter nimmt sie bei Männern und Frauen um das 4-fache zu. Von 1999 bis 2009 ist insbesondere die Prävalenz von Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) >math>30 \text{ kg/m}^2</math> und noch deutlicher >math>35 \text{ kg/m}^2</math> angestiegen. Folglich gibt es immer weniger Personen mit einem Normalgewicht (BMI 18,5–25,0  $\text{kg/m}^2$ ). Deutschland nimmt unverändert weltweit einen der vorderen Ränge hinsichtlich der Adipositashäufigkeit ein.

### Psychosoziale Probleme durch Adipositas

Die negative Beurteilung der Adipositas hat eine weitverbreitete Stigmatisierung zur Folge, unter der vor allem Frauen leiden und die weitreichende Auswirkungen im privaten und beruflichen Umfeld verursacht. Depressionen und Angstzustände sind häufig anzutreffen. Insbesondere extrem adipöse Personen leiden nicht selten unter Essstörungen, vor allem dem „binge-eating“.

### Prävention der Adipositas

Das Leitliniengremium war sich einig, dass eine Eindämmung der Adipositasepidemie nur durch eine effektive Prävention gelingen wird. Ziel ist, einen BMI von 25  $\text{kg/m}^2$  (beide Geschlechter) bzw. einen Taillenumfang von 80 cm (Frauen) und von 94 cm (Männer) nicht zu überschreiten. Empfohlen wird eine bedarfsadäquate Ernährung, körperliche Aktivität und eine regelmäßige

Gewichtskontrolle. Ernährungsmäßig sollte man vermehrt Lebensmittel mit geringer Energiedichte verzehren und weniger Fastfood-Produkte, Softdrinks und Alkohol konsumieren. Schwangere sollten die Empfehlungen des Institute of Medicine zur Gewichtszunahme einhalten, um das Kind vor Übergewicht und sich selbst vor Komplikationen vor, während und nach der Geburt zu schützen.

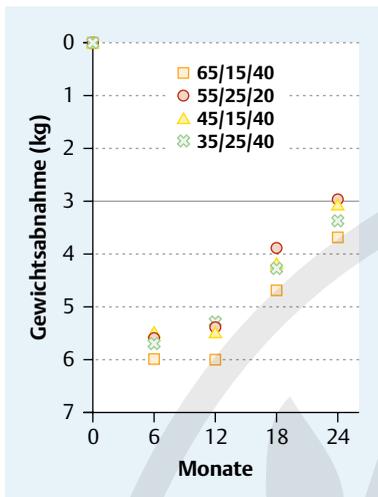
### Therapie der Adipositas

Die Indikation zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas wird abhängig vom BMI und der Körperfettverteilung unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Risikofaktoren und Patientenpräferenzen gestellt. Ziel der Gewichtsreduktionstherapie ist die langfristige Senkung des Körpergewichts verbunden mit einer Verbesserung Adipositas-assoziiertter Risikofaktoren, Reduzierung von Adipositas-assoziierten Krankheiten, Verminderung des Risikos für vorzeitige Sterblichkeit, Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung sowie Steigerung der Lebensqualität. Mit welchem Risiko Krankheiten bei Adipositas auftreten können, zeigt die Tab. 1.

Das Gewicht sollte abnehmen, wer einen BMI von 30  $\text{kg/m}^2$  überschreitet bzw. zwischen 25,0 und 29,9  $\text{kg/m}^2$  aufweist, wenn gleichzeitig eine abdominale Fettverteilung, Komorbiditäten oder ein hoher psychosozialer Leidensdruck bestehen. Ziele der Gewichtsreduktion sind: >5% bei einem BMI 25,0–34,5  $\text{kg/m}^2$  und von >10% bei einem BMI 35,0  $\text{kg/m}^2$ . Wenngleich eine Verbesserung der Morbidität und der Lebensqualität beeindruckend ist, ist bisher nur aufgrund einer chirurgischen Inter-

**Tab. 1 Risiko für Morbidität bei Adipositas [16].**

| Risiko >3-fach erhöht  | Risiko 2- bis 3-fach erhöht | Risiko 1- bis 2-fach erhöht     |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| - Diabetes mellitus    | - koronare Herzkrankheit    | - Karzinome                     |
| - Cholezystolithiasis  | - Hypertonie                | - kolyzystisches Ovarialsyndrom |
| - Dyslipidämie         | - Dyslipidämie              | - Koxarthrose                   |
| - Insulin-Resistenz    | - Gonarthrose               | - Rückenschmerzen               |
| - Fettleber            | - Gicht                     | - Infertilität                  |
| - Schlaf-Apnoe-Syndrom | - Refluxösophagitis         | - Fetopathie                    |



**Abb. 1** Gewichtsabnahme bei 4 Kostformen mit verschiedener Makronährstoffzusammensetzung bei 811 Frauen und Männern (BMI 25–40 kg/m<sup>2</sup>) im Alter von 30–70 Jahren und unterschiedlichen Energiereationen (%) von Kohlenhydraten: Eiweiß:Fett [10].

vention eine Reduktion der Mortalität nachgewiesen worden. Das „obesity paradox“ Phänomen, wonach adipöse Personen bei Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus möglicherweise eine bessere Prog-

nose haben, bedarf weiterer Evaluation. Nachteile einer Gewichtsabnahme sind eine Abnahme der Knochendichte, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen und gesundheitliche Probleme beim „weight cycling“.

**Ernährungstherapie**

Von den konservativen Therapiearten gilt die Ernährungstherapie als die effektivste. Patienten sollten individuelle Empfehlungen aufgrund einer differenzierten Ernährungsberatung mit konkreten Hinweisen für die praktische Umsetzung erhalten. Das Energiedefizit sollte ca. 500kcal/d betragen. Die Makronährstoffzusammensetzung ist ohne wesentliche Bedeutung, wenngleich in den Medien Diäten mit der Betonung der Komponenten Kohlenhydrate, Fett oder Eiweiß immer noch die Hauptrolle spielen. In der größten diesbezüglichen Untersuchung ergab sich bei 4 verschiedenen Makronährstoffrelationen kein Unterschied hinsichtlich der Gewichtsabnahme (Abb.1) [10].

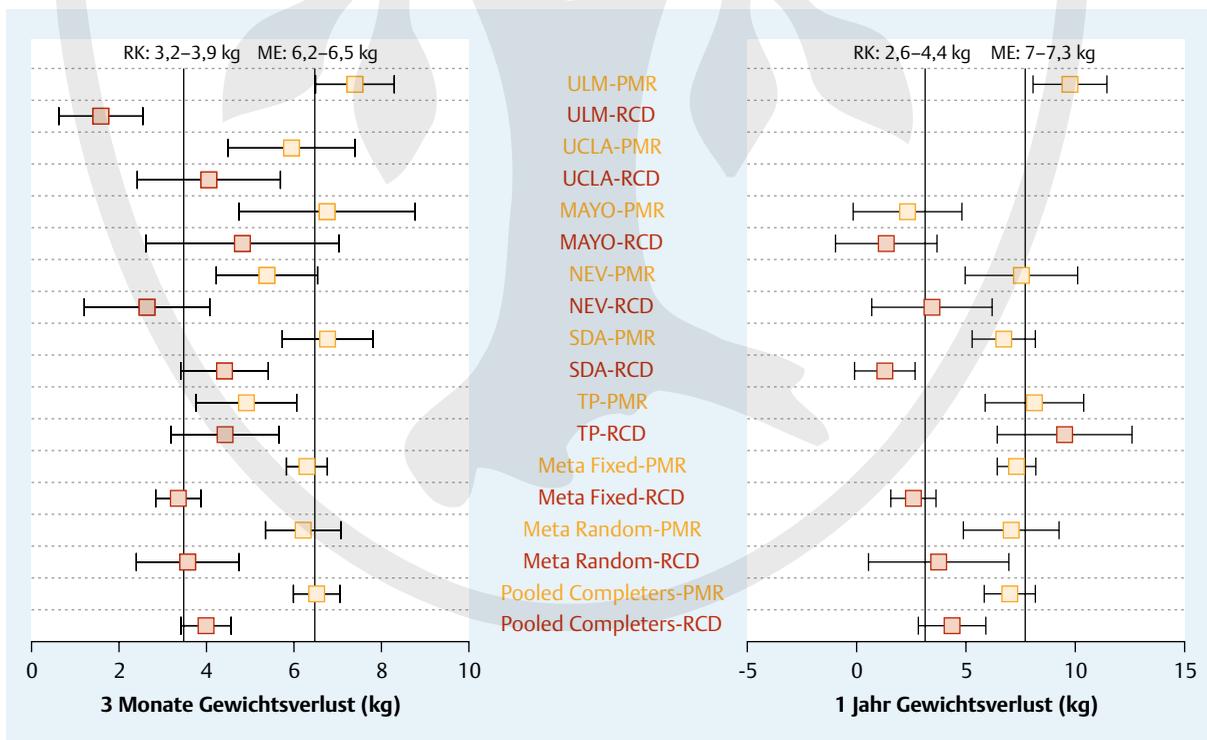
Zur Gewichtsreduktion wird ein stufenweises Vorgehen vorgeschlagen:

- alleinige Reduktion von Fett oder Kohlenhydraten
- Reduktion von Fett und Zucker (geringe Energiedichte)
- Mahlzeitenersatz durch Formelprodukte
- alleinige Ernährung mit Formel diät ( 800 bis 1200 kcal/Tag, max. 3 Monate)

Eine Kost mit niedrigem glykämischen Index oder eine mediterrane Kost sind empfehlenswert. Formelprodukte können als Mahlzeitenersatz oder als alleinige Kostform zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Sie sind weit effektiver als generell angenommen wird (Abb.2). Von extrem einseitigen Kostformen („Crash-Diät“) wird abgeraten.

**Bewegungstherapie**

Sowohl Ausdauer- als auch Kraftsportarten können bei Adipositas empfohlen werden, wenngleich das Körpergewicht nur durch ausdauerorientierte Bewegungsarten redu-

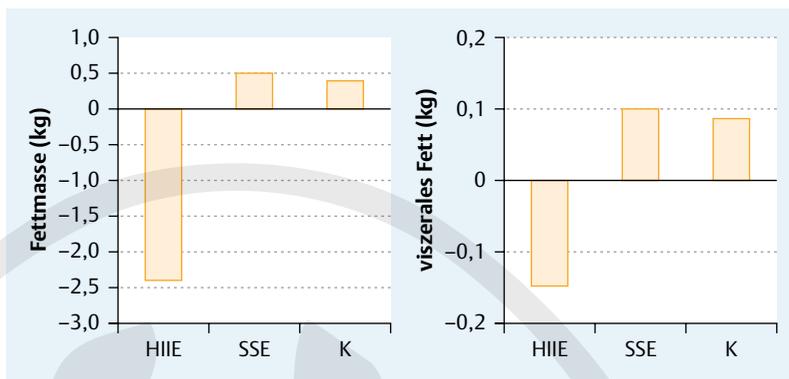


**Abb. 2** Mahlzeitenersatz mittels Formelprodukten. Metaanalyse von 6 Studien mit Ersatz von 1 bis 2 Hauptmahlzeiten. RK=Reduktionskost, ME=Mahlzeitenersatz [5].

ziert wird. Alltagsaktivitäten wie Spazierengehen oder Treppensteigen sind ebenfalls effektiv. Je höher der Trainingsumfang (Dauer) und je höher die Intensität, desto ausgeprägter ist die Abnahme von Gewicht und Körperfettmasse. Erst ab einem Bewegungsumfang von > 150 min/Woche ist mit einer nachweisbaren Gewichtsabnahme zu rechnen. Der Therapieerfolg ist bei starken Belastungen am größten, sollten diese ohne gesundheitliche Probleme toleriert werden (Abb.3) [13]. Am effektivsten ist die Kombination aus vermehrter Bewegung und Reduktionskost. Bei einem BMI >35 kg/m<sup>2</sup> sind gelenkschonende Bewegungsarten zu bevorzugen.

### Verhaltenstherapie

Verhaltenstherapeutische Aspekte wie Selbstbeobachtung, flexibles Ess- und Bewegungsverhalten, Stimuluskontrolle, kognitive Umstrukturierung, Zielvereinbarungen, Problemlösestrategien, Rückfallprävention



**Abb. 3** 45 Frauen, 18–30 Jahre, BMI Ø 24 kg/m<sup>2</sup> trainierten 15 Wochen mit 2 verschiedenen Methoden: HIIE = „high intensity intermittend exercise“; SSE = „steady state exercise“ [13].

und soziale Unterstützung sollten Teil eines Gewichtsreduktionsprogramms sein. Diese Methoden sollten bei jeder Intervention – zumindest teilweise – zur Anwendung kommen.

### Medikamentöse Therapie

Eine Pharmakotherapie kann nur bei Patienten mit einem BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> und zusätzlichen Risikofaktoren und/oder Komorbiditäten bzw. mit

einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> eingesetzt werden und nur dann, wenn die Gewichtsabnahme <5% des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 Monaten unter Lebensstiländerung beträgt. Sie wird nur in Kombination mit einer Lebensstilintervention empfohlen. Nur zu Orlistat liegen belastbare Daten zur Gewichtsreduktion vor [12].

**Tab. 2** Kommerzielle Programme in Deutschland zur Gewichtsreduktion. D=Deutschland, LOCF=“last observation carried forward“, BOCF=“baseline observation carried forward“.

|                                    | Ich nehme ab (DGE)                             | Abnehmen mit Genuss (AOK)          | Weight Watchers (WW)                          | Bodymed   | M. O. B. I. L. I. S       | Optifast-52                                      |
|------------------------------------|--|------------------------------------|---|---|---------------------------|--|
| mittlerer BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | ca. 30   | 31,0                               | 31,4  | 33,4  | 35,7                      | 40,8   |
| Anzahl der Teilnehmer              | verschiedene Studien                           | 45 869                             | 772 (377 WW)                                  | 665   | 5025                      | 8296   |
| Formula-Diät                       | nein   | nein                               | nein  | ja  | nein                      | ja   |
| Δ kg (1 Jahr) Frauen und Männer    | nicht angegeben                                | nicht angegeben                    | -5,1 (LOCF, WW)<br>-2,3 (LOCF, Kontrolle)     | -9,8 (LOCF)   | -5,1 (BOCF)               | -16,4 (LOCF)                                     |
| Δ kg (1 Jahr) Frauen               | -2,3/-2,0/-1,3                                 | -2,2 (BOCF)                        | nicht angegeben                               | nicht angegeben   | -5,0 (BOCF)               | -15,2 (LOCF)                                     |
| Δ kg (1 Jahr) Männer               | -4,1   | -2,9 (BOCF)                        | nicht angegeben                               | nicht angegeben   | -5,9 (BOCF)               | -19,4 (LOCF)                                     |
| Dropouts                           | 16–35%   | 51%                                | 39% (WW)                                      | 23%   | 14%                       | 42%  |
| Typ                                | RCT  | Beobachtung                        | RCT   | Beobachtung   | Beobachtung               | Beobachtung                                      |
| Studien-Qualität                   | RCT Studien mit und ohne Face-to-Face Beratung | alle Teilnehmer in D von 2006–2010 | RCT Erfolg im Vgl. zu ärztl. Standardberatung | selektierte Stichprobe (von ca. 500 Bodymed-Centern in D) | 316 Gruppen von 2004–2011 | alle Teilnehmer, alle Zentren in D von 1999–2007 |
| Literatur                          | [9]  | [1]                                | [6]   | [14]  | [8]                       | [2]  |

### Gewichtsreduktionsprogramme

Diese Programme sollten sich an der individuellen Situation und den Therapiezielen orientieren. Für eine effektive Therapie sind Fachkräfte und Strukturen erforderlich, die sich in den letzten Jahren in Studien als erfolgreich erwiesen haben. Basiselemente sollten eine Kombination von Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie sein.

### Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Therapie sollte erwogen werden, wenn eine extreme Adipositas besteht und die konservative Therapie nicht zum Therapieziel geführt hat. Ziel eines adipositaschirurgischen Eingriffs ist vorwiegend die Verbesserung von Komorbiditäten und die Steigerung der Lebensqualität. Chirurgische Interventionen sind im Vergleich zu konservativen Maßnahmen hinsichtlich Reduktion des Körperfetts, Besserung von adipositas-assoziierten Krankheiten und Senkung des Sterblichkeitsrisikos effektiver (Tab. 3). Die Indikation für einen adipositaschirurgischen Eingriff ist gegeben, wenn die konservativen Behandlungsmöglichkeiten nach 6 Monaten erschöpft sind:

- Adipositas Grad III (BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) oder
- Adipositas Grad II (BMI  $\geq 35$  und  $< 40 \text{ kg/m}^2$ ) mit erheblichen Komorbiditäten (z. B. Typ-2-Diabetes) oder
- Adipositas Grad I (BMI  $> 30$  und  $< 35 \text{ kg/m}^2$ ) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (Sonderfälle).

Die konservativen Behandlungsmöglichkeiten sind erschöpft, wenn eine multimodale konservative Therapie innerhalb von 6 Monaten einen Gewichtsverlust von  $> 10\%$  bei Patienten mit einem BMI von  $35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$  und  $> 20\%$  bei einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  nicht erreicht.

Eine chirurgische Therapie kann auch ohne vorausgegangene konservative Behandlung durchgeführt werden, wenn letztere ohne Aus-

**Tab. 3** Bariatrische vs. konservative Therapie: Auswirkungen auf Gewicht, HbA<sub>1c</sub>, Antidiabetika und Insulinbehandlung bei 150 Patienten mit Typ-2-Diabetes und mittlerem BMI von  $37 \text{ kg/m}^2$  [11].

| Parameter              |                | Lebensstil-<br>änderung | Magen-<br>Bypass | Sleeve-<br>Gastrektomie |
|------------------------|----------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| Gewicht (kg)           | basal          | 104,4                   | 106,7            | 100,6                   |
|                        | 12 Monate      | 99,0                    | 77,3*            | 75,5*                   |
|                        | Differenz (kg) | -5,4                    | -29,4            | -25,1                   |
| HbA <sub>1c</sub> (%)  | basal          | 8,9                     | 9,3              | 9,5                     |
|                        | 12 Monate      | 7,5                     | 6,4*             | 6,6*                    |
|                        | Differenz (%)  | -1,4                    | -2,9             | -2,9                    |
| Antidiabetika (Anzahl) | basal          | 2,7                     | 2,6              | 2,6                     |
|                        | 12 Monate      | 3,0                     | 0,4*             | 1,0*                    |
|                        | Differenz (%)  | 0,3                     | -2,2             | -1,6                    |
| Insulin (%)            | basal          | 51                      | 46               | 45                      |
|                        | 12 Monate      | 38                      | 4*               | 4*                      |
|                        | Differenz (%)  | -13                     | -42              | -41                     |

\*signifikant ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Lebensstiländerung

**Tab. 4** Stufenschema zur Behandlung der Adipositas.

|                 |                              |                           |   |
|-----------------|------------------------------|---------------------------|---|
| <b>1. Stufe</b> | Lebensstil-<br>Änderung      | Ernährungs-<br>umstellung | Reduktion von Fett oder Kohlenhydraten  |
|                 |                              |                           | Reduktion von Fett und Zucker (geringe Energiedichte)<br>Mahlzeitenersatz durch Formulaprodukte |
|                 |                              |                           | alleinige Ernährung mit Formuladiät<br>(max. 3 Monate)  |
|                 |                              |                           | vermehrte<br>Bewegung   |
| <b>2. Stufe</b> | Pharmaka                     | Orlistat                  | Ausdauer- und Kraftsport  |
|                 |                              |                           | soziale Unterstützung<br>evtl. Verhaltenstherapie   |
| <b>2. Stufe</b> | Pharmaka                     | Orlistat                  | Nur in Kombination mit Lebensstiländerung   |
| <b>3. Stufe</b> | chirurgische<br>Intervention | verschiedene<br>Methoden  | bei Versagen der konservativen Therapie   |

sicht auf Erfolg ist oder der Gesundheitszustand des Patienten keinen Aufschub eines operativen Eingriffs erlaubt. Dies ist generell bei einem BMI  $> 50 \text{ kg/m}^2$ , schweren Begleit- und Folgekrankheiten der Adipositas und bestimmten psychosozialen Umständen gegeben.

### Langfristige Gewichtsstabilisierung

Die Gewichtserhaltung nach einer Phase der Gewichtsabnahme hat höchste Priorität, da dies den meisten Patienten nicht gelingt. Ebenso wie eine Gewichtsabnahme sollte daher die Gewichtsstabilisierung konkret geplant werden. Hierzu gehören regelmäßiges Wiegen, kognitiv-verhaltenstherapeutische Strategien, Ernährung auf einem angepassten Energieniveau und adäquate Bewegung. Die durchzuführenden

Maßnahmen bei Gewichtserhaltung sind ähnlich wie bei Gewichtsreduktion. Da das Gewicht viele Jahre – am besten lebenslang – gehalten werden soll, sollten die Maßnahmen moderat sein und individuelle Gegebenheiten einbezogen werden (z. B. Motivation, Ressourcen).

### Wie soll man bei Gewichtsreduktion vorgehen?

Die Behandlung beginnt grundsätzlich mit einer Umstellung des Lebensstils (Tab. 4). Ob der erste Schritt eine Umstellung der Ernährung oder vermehrte Bewegung ist, hängt von den Vorstellungen, Erfahrungen, Krankheiten und Ressourcen des Betroffenen ab. Begleitmaßnahmen zur Verhaltensmodifikation (z. B. soziale Unterstützung, evtl. Psychotherapie) sind erforderlich.

## ■ Fazit

- Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) ist eine chronische Krankheit.
- Die hohe Prävalenz der Adipositas mit 24% bei Erwachsenen erfordert eine effektive Prävention und Therapie.
- Zur Gewichtsabnahme wird eine Kost mit einem Energiedefizit von 500 kcal/d und geringer Energiedichte empfohlen. Die Zusammensetzung der Makronährstoffe hinsichtlich Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß ist von nachrangiger Bedeutung.
- Patienten mit einem BMI >30 kg/m<sup>2</sup> können auch mit Formelprodukten abnehmen.
- Vermehrte Bewegung erhöht das Energiedefizit und vermindert das Körpergewicht und das Körperfett. Ein Ausdauertraining ist effektiver als ein Krafttraining.
- Ein körperliches Training wirkt sich unabhängig von der Gewichtsabnahme positiv auf eine Reihe von adipositas-assoziierten Krankheiten positiv aus.
- Eine Verhaltensmodifikation unterstützt eine Änderung der Ernährung und Bewegung im Alltag.
- Bei Patienten mit extremer Adipositas sollte ein chirurgischer Eingriff erwogen werden.
- Eine chirurgische Intervention ist hinsichtlich der Verminderung von Körpergewicht, Körperfett, Komorbiditäten, Lebens-

qualität und Sterblichkeit – vor allem bei Patienten mit Diabetes Typ 2 – effektiver als konservative Maßnahmen.

## Literatur

1. Austel A. Evaluation eines tailorisierten computergestützten Gewichtsmanagementprogramms mit 46.000 Teilnehmern. *Obes Facts* 2012; 5: 28–29
2. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life—a prospective study. *Int J Obes* 2012; 36: 614–624
3. Bray, GA. Obesity: the disease. *J Med Chem* 2006, 49: 4001–4007
4. BSG Urteil vom 19. 02. 2003, Az. B 1 KR 1/02
5. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC et al. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 537–549
6. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1485–1492
7. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 980–990
8. Lagerström D, Berg A, Haas U, Göhner W, Fuchs R, Predel HG. Das M. O. B. I. L. I. S.-Schulungsprogramm. Bewegungstherapie und Lebensstilintervention bei Adipositas und Diabetes. *Diabet Aktuell* 2013; 11: 5–11
9. Rademacher C, Oberitter H. ICH nehme ab – das evaluierte Konzept der DGE zur Gewichtsreduktion und langfristigen Umstellung auf eine vollwertige Ernährung. *Adipositas* 2008: 67–73
10. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859–873
11. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567–1576
12. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352: 167–172
13. Trapp EG, Chrisolm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes* 2008; 32: 684–691
14. Walle H, Becker C. LEAN-Studie II: 1-Jahresergebnisse eines ambulanten, ärztlich betreuten Ernährungskonzepts. *Adipositas* 2011; 5: 15–24
15. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. Prävention und Therapie der Adipositas. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 705–713
16. World Health Organization (WHO). Obesity – preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253
17. World Health Organization (WHO). European Charter on counteracting obesity. 15.–17. November 2006: Istanbul, Türkei. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/87462/E89567.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/87462/E89567.pdf) (zuletzt aufgerufen 18. 12. 2014)

*Korrespondenz:*  
Prof. Dr. med. Alfred Wirth  
Bad Rothenfelde  
wirthbr@t-online.de

Der Autor erklärt, das Data Monitoring einer Studie von Riemser durchgeführt zu haben.

# Morbus Basedow 2014: Alles wie bisher?

M. Schott

*Der Morbus Basedow ist hinter den funktionellen Autonomien die zweithäufigste Ursache für eine Überfunktion der Schilddrüse. Pathognomonisch für den Morbus Basedow sind Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), die ähnlich dem TSH an den Rezeptor binden und zu dessen Stimulation mit resultierender Hyperthyreose führen. Der TSH-Rezeptor (TSHR) stellt somit das Hauptantigen der Immunhyperthyreose dar. Die Ursachen für die Entwicklung dieser Antikörper sind jedoch unklar.*

## ■ Apparative Diagnostik

Im Ultraschall ist das Schilddrüsengewebe bei einer Basedow-Hyperthyreose meistens inhomogen mit diffuser Echoarmut und häufig einer verstärkten Vaskularisation. Die Schilddrüse ist meistens vergrößert; eine Schilddrüsenszintigrafie ist in der Mehrzahl der Fälle aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der TRAK entbehrlich.

## ■ Labordiagnostik

Am häufigsten besteht bei Erstdiagnose eines Morbus Basedow eine manifeste Hyperthyreose. Sehr selten zeigt sich initial eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage. Eine Euthyreose mit (und ohne) serologischem Nachweis von TRAK bei bestehender endokriner Orbitopathie (als Erstmanifestationszeichen eines Morbus Basedow) stellt eine Rarität dar.

## TRAK-Bestimmung zur Diagnosesicherung

Die TRAK sind ursächlich für die Manifestation des Morbus Basedow verantwortlich. Die meisten bisher erschienenen Studien, einschließlich neuerer Studien mit monoklonalen Antikörpern, weisen auf Epitopregi-

onen in der N-terminalen extrazellulären Domäne des TSH-Rezeptors hin. Für die routinemäßige Bestimmung der TRAK (ohne Unterscheidung zwischen stimulierenden und blockierenden TRAK) existieren 3 prinzipiell unterschiedliche Assay-Formate. Assays der 1. Generation (Einheiten in U/l) haben eine vergleichsweise niedrige Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines Morbus Basedow. Diese kommen kaum noch zum Einsatz. Assay-Systeme der 2. Generation (Einheiten in IU/l) basieren auf einer Festphasentechnologie mit bovinem oder human-rekombinantem TSH-Rezeptor als Zielantigen. Diese Assay-Systeme, unabhängig vom Hersteller, haben hohe Sensitivitäten und Spezifitäten von ca. 97–99% [1]. Gleiches gilt für Assays der 3. Generation (Einheiten in IU/l), basierend auf einem monoklonalen Antikörper (M22), der in der Konkurrenz zum Patientenserum eingesetzt wird. Dieser Assay existiert mittlerweile auch in einer automatisierten Form [2].

Seit kurzem sind auch (Bio-)Assays zur Detektion von stimulierenden TRAK kommerziell erhältlich [3, 4]. Diese basieren auf der Verwendung

Bild: © Georg Thieme Verlagsgesellschaft, Silke Fanta

von CHO-Zellen, die mit einem TSH-Rezeptor transfiziert sind. Es wird der cAMP-Gehalt im Überstand gemessen. Die Sensitivität und Spezifität wird mit 77–96% angegeben [5, 6]. In einer weiteren aktuellen Studie bei 82 unbehandelten Kindern mit Erstdiagnose eines Morbus Basedow wurde die Sensitivität und Spezifität mit 100% angegeben [7]. Auf dem Europäischen Schilddrüsenkongress (ETA) 2014 wurde von der gleichen Arbeitsgruppe nun auch eine internationale Standardisierung dieses Assays vorgestellt (Diana T et al., ETA-Abstract-Band: OP23).

### TRAK-Bestimmung für die Prognosebeurteilung des Morbus Basedow

Eine TRAK-Bestimmung (auf der Basis eines Assays der 2. oder 3. Generation) kann auch zur Prognoseeinschätzung der Erkrankung genutzt werden, wobei die Antikörper-Bestimmung ca. 6 Monate nach Erstdiagnose entscheidend ist. Dabei schließt ein TRAK-Spiegel  $\geq 10$  IU/l eine Remission der Erkrankung weitgehend aus [8]. Dies betrifft jedoch nur einen Teil (ca. 1/3) der Patienten mit einem positiven prädiktiven Wert von 96,4%. Unterhalb dieses Wertes können keine verlässlichen Aussagen zum Krankheitsverlauf gemacht werden. Vergleichbare Ergebnisse konnte auch für Patienten mit einem 12-monatigen Krankheitsverlauf erbracht werden. Auf der Basis dieser Daten hat die „Sektion Schilddrüse“ der DGE die Empfehlung ausgesprochen, dass bei hohen TRAK im Serum ( $> 10$  IU/l 6 Monate nach Erstdiagnose) aufgrund der äußerst geringen Remissionswahrscheinlichkeit eine definitive Therapie dem Patienten nahegelegt werden sollte [9]. Dies ist allerdings keine generelle Empfehlung. Eine kürzlich publizierte Arbeit zeigte nun auch, dass der zuvor beschriebene Bioassay auch für die Prädiktion des Krankheitsverlaufes eines Morbus Basedow verwendet werden kann [3, 6]. Auch hier ging der Nach-

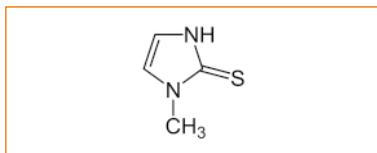


Abb. 1 Strukturformeln Thiamazol (© Wikimedia Commons, Jü).

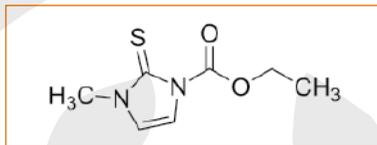


Abb. 2 Strukturformeln Carbimazol (© Wikimedia Commons, Emeldir).

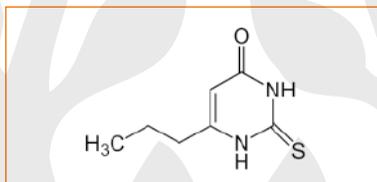


Abb. 3 Strukturformeln Propylthiouracil (© Wikimedia Commons, Jü).

weis von stimulierenden TRAK (nach Absetzen der thyreostatischen Therapie) mit einem erhöhten Risiko eines Erkrankungsrezidivs einher (Sensitivität 80,0%; Spezifität 86,4%). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch für einen weiteren Bioassay [6]. Auf dem ETA-Kongress 2014 zeigte eine deutschen Arbeitsgruppe, dass dieser Assay auch für die Prädiktion des Krankheitsverlaufes eines Morbus Basedow geeignet ist (Kahaly G et al., ETA-Abstract-Band: OP56).

### TRAK zur Prognoseabschätzung der endokrinen Orbitopathie

Mit der TRAK-Bestimmung gelingt auch die Prädiktion des Krankheitsverlaufes einer endokrinen Orbitopathie (EO). In Analogie zur Prognoseevaluation der Schilddrüsenfunktion kann mit steigenden TRAK auch die Wahrscheinlichkeit einer Aggravierung einer EO vorhergesagt werden. So haben Patienten mit einem TRAK-Wert von  $> 9$  IU/l, bestimmt ca. 6 Monate nach den ersten Symptomen einer endokrinen Orbitopathie, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Erkrankung. D.h., auch aus augenärztlicher Sicht

ist eine initiale Bestimmung und eine Reevaluation der TRAK im Verlauf sinnvoll [10].

Basierend auf dem zuvor beschriebenen Bioassay konnte auch für die EO gezeigt werden, dass der Schweregrad mit dem Auftreten von stimulierenden TRAK korreliert [3].

### Medikamentöse Therapie

Prinzipiell existieren 3 verschiedene Medikamentengruppen mit thyreostatischer Wirkung (Thyreostatika). Antithyreoidale Substanzen vom Thionamid-Typ, wie Thiamazol (Abb.1) oder Carbimazol (Abb.2) und Propylthiouracil (PTU; Abb.3) hemmen dosisabhängig die durch die Schilddrüsenperoxidase katalysierte Jodination des Tyrosins. Damit wird der Jodeinbau in Thyreoglobulin gehemmt und die Schilddrüsenhormonsynthese inhibiert. Carbimazol ist ein Vorläufer-Molekül und wird hepatisch in Thiamazol umgewandelt. Thiamazol wird frei und vollständig resorbiert, reichert sich in der Schilddrüse, der Leber und den Nieren an und ist ca. 24 Stunden pharmakologisch wirksam. Aus diesem Grund ist eine einmalige Gabe pro Tag ausreichend. Demgegenüber hat PTU eine kürzere Halbwertszeit (12–24 Stunden) und muss daher 2× täglich verabreicht werden. Die initiale Dosis richtet sich nach der Ausprägung der Hyperthyreose. Entscheidend ist, dass die Nebenwirkungsrate der Medikamente Dosisabhängig ist. Häufig sind 20 mg Thiamazol pro Tag ausreichend. Hierunter ist fast immer eine komplette Blockade der Schilddrüse zu erreichen. Bei ausgeprägter Hyperthyreose muss mehr verabreicht werden (30 bis 40 mg Thiamazol pro Tag; selten noch mehr).

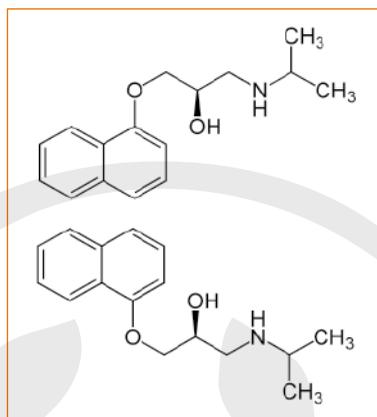
### Nebenwirkungen einer Thyreostatika-Therapie

Unter einer Therapie mit Thyreostatika können Nebenwirkungen auftreten. Bei 10 mg Thiamazol pro Tag liegt die Nebenwirkungsrate unter 10% und steigt auf über 30% bei

60 mg pro Tag. Mögliche Symptome sind allergische Exantheme, Pruritus, Arzneimittelfieber, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, Geschmacksstörungen, Leberenzym-Erhöhungen, Cholestase, allergische Vaskulitis, Thrombopenie, aplastische Anämie, Leukopenie bis hin zur Agranulozytose. Diese Symptome sind aber in der Regel reversibel. Die Wahrscheinlichkeit einer Agranulozytose wird in der Literatur bei Thiamazol mit 0,35% und für Propylthiouracil mit 0,37% angegeben. Die Zeit zwischen Auftreten einer Agranulozytose und Normalisierung der neutrophilen Granulozyten (ohne G-CSF-Gabe) wird mit 8–10 Tagen angegeben [11]. Die Mortalität einer Agranulozytose liegt bei ca. 5% [11]. Bei bis zu 30% der mit PTU therapierten Patienten kommt es zu einer transienten Transaminasen-Erhö- hung. Bei der Entwicklung schwerer Nebenwirkungen wird eine Umstellung der Thyreostatika vorgenommen und/oder eine definitive Therapie gewählt. Bei Kindern und Jugendlichen sind aufgrund der erhöhten Lebertoxizität nur Thyreostatika vom Thionamid-Typ einzusetzen. Diese Empfehlung basiert auf einer retrospektiven Analyse von schweren Lebererkrankungen (Leberkoma) der letzten Jahrzehnte in den USA [12]. Einschränkend hinzugefügt werden muss, dass die statistisch signifikanten Unterschiede auf wenige Fälle schwerer Lebererkrankungen in der PTU-Gruppe (gegenüber der Methimazol-Gruppe) in den 1970er-Jahren zurückzuführen ist.

#### Dauer der medikamentösen Therapie

Es ist allgemein anerkannt, dass die thyreostatische Therapie bei bestehendem Morbus Basedow über mindestens 12 Monate durchgeführt werden sollte. Im Falle einer vorzeitigen Remission wird die Therapie entsprechend verkürzt. Teilweise wird eine medikamentöse Therapie über 12–24 Monate befürwortet. Sehr hohe TRAK-Werte (>10 IU/l) ca.



**Abb. 4** Strukturformeln (R)-Propranolol (oben) und (S)-Propranolol (unten), 1:1-Stereoisomerenmischung (©Wikimedia Commons, Jürgen Martens).

6 Monaten nach Erstdiagnose eines Morbus Basedow legen jedoch eine vorzeitige definitive Therapie nahe. Nicht selten leiden diese Patienten auch unter einer endokrinen Orbitopathie. Inwieweit sich diese durch eine Operation bessert, ist Gegenstand aktueller Diskussion.

#### Symptomatische Therapie

Im Rahmen einer Hyperthyreose werden zur symptomatischen Therapie Betablocker eingesetzt. Häufig bevorzugt wird Propranolol (Abb. 4), da dies zur Konversionshemmung von  $T_4$  zu  $T_3$  beiträgt. Insbesondere bei Zeichen gesteigerter Adrenalin-Sensitivität mit Tachykardie und Rhythmusstörungen empfiehlt sich die Gabe von 80–160 mg Propranolol täglich. Die Kombination von Thionamiden und Levothyroxin nach Erreichen einer peripheren Euthyreose ist bezüglich Rezidivrate und/oder des Therapieerfolgs einer Monotherapie mit Thiamazol allein nicht überlegen. In wenigen Zentren wird eine solche Therapiekombination nach Erreichen einer Euthyreose zur Vermeidung eines TSH-Anstiegs favorisiert (insbesondere bei älteren Patienten).

#### Ablative Therapie der Schilddrüse

Als ablative Therapie bei bestehendem Morbus Basedow (häufig nach > 12-monatiger medikamentöser

Therapie) kommt bevorzugt die Radiojodtherapie zum Einsatz. Beim Morbus Basedow wird bei unkompliziertem Verlauf eine Zieldosis von 200 Gy, bei komplizierenden Faktoren wie endokriner Orbitopathie oder Thyreostatika-Unverträglichkeit eine Zieldosis von 300 Gy angestrebt. Hierbei ist bei >95% mit der dauerhaften Beseitigung der Hyperthyreose zu rechnen, die übrigen <5% bedürfen einer 2. Radiojod-Behandlung. Absolute Kontraindikation für die Radiojod-Therapie sind Gravität, Laktation und Kinderwunsch innerhalb der nächsten 4–6 Monate. Relative Kontraindikationen ist eine große Schilddrüse (>40–50 ml).

Bei einem Morbus Basedow mit aktiver endokriner Orbitopathie ist Prednisolon in abnehmender Dosierung über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen indiziert (0,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag initial), um eine Verschlechterung der Augenbeteiligung unter der Radiojod-Therapie vorzubeugen. Die Verschlechterung der Augensymptome ist vermutlich durch die rapide Ansteigenden TRAK im Serum verursacht [13]. Bei schwerer endokriner Orbitopathie sollte eine Operation mit kompletter Thyreoidektomie einer Radiojodtherapie vorgezogen werden. Eine prospektive, randomisierte Studie zum Verlauf der endokrinen Orbitopathie nach Durchführung einer ablativen Therapie (Radiojodtherapie vs. Operation) in Abhängigkeit der TRAK-Höhe existiert bisher jedoch noch nicht. Das Risiko für einen Hypoparathyreoidismus bzw. eine Rekurrensparese sollte nicht (wesentlich) höher als 1% liegen. Beim Morbus Basedow wird heutzutage eine totale Thyreoidektomie angestrebt. Hiermit wird das Rezidiv-Risiko deutlich gesenkt und liegt bei ca. 3% [14]. Eine Radiojodtherapie nach erfolgter Operation scheint mit einem besseren klinischen Verlauf der endokrinen Orbitopathie vergesellschaftet zu sein [15].

## ■ Morbus Basedow und Schwangerschaft

Die häufigste Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion während der Schwangerschaft ist der Morbus Basedow. Da die Schwangerschaft selbst eine hemmende Wirkung auf den Immunprozess ausübt, stellt sich nicht selten während der Schwangerschaft eine vorübergehende Remission eines Morbus Basedows ein. Bei bestehender Hyperthyreose stellt die Behandlung des Morbus Basedows während einer Schwangerschaft eine besondere Herausforderung dar, da nicht nur die Überfunktion der Mutter behandelt werden muss, sondern ebenfalls Komplikationen betrachtet werden müssen, die durch plazentagängige TRAK bedingt sind.

Bei Nachweis einer manifesten Hyperthyreose besteht eine medikamentöse Therapienotwendigkeit. Ziel ist dabei, den  $fT_4$ -Wert in den oberen Normbereich abzusenken. Eine Normalisierung des TSH-Wertes ist nicht anzustreben. Hieraus resultierend sollten niedrigst mögliche Thyreostatika-Dosen eingesetzt werden. Die Wahl des richtigen Thyreostatikums wird derzeit intensiv diskutiert. Wegen der erhöhten Missbildungsrate unter Thiamazol (insbesondere Aplasia cutis, Choanal- und Ösophagus-Atresie) sollte bevorzugt Propylthiouracil (PTU) verabreicht werden. Aufgrund der erhöhten Leber-Toxizität von PTU gilt dies aber nur für das erste Trimenon. Da PTU eine kurze Halbwertszeit hat, muss dies 3× täglich verabreicht werden. Nach Abschluss der Organogenese am Ende des ersten Trimenons sollte die thyreostatische Therapie auf Thiamazol bzw. Carbimazol umgestellt werden (bis zur Geburt). Auch hier gilt weiterhin das Ziel eines im oberen Normbereich liegenden  $fT_4$ -Wertes.

Da TRAK plazentagängig sind, muss der Fetus bzw. das Neugeborene engmaschig überwacht werden. Unabhängig von der Hyperthyreose der Mutter sollte zur Risikoabschätzung

einer fetalen bzw. neonatalen Hyperthyreose eine Bestimmung der TRAK erfolgen. Entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (ATA) sollte dies in der 22. bis 26. Schwangerschaftswoche erfolgen. Wegen der langen Halbwertszeit von mütterlichem Immunglobulin G (IgG) kann eine Schilddrüsendysfunktion des Kindes über mehrere Wochen bzw. Monate auch nach Geburt anhalten (HWZ der TRAK ca. 3 Wochen). Bei im Verlauf negativem TRAK-Nachweis während der Schwangerschaft (bei zuvor nachgewiesenem Morbus Basedow und aktuell euthyreoter Stoffwechsellage) muss die thyreostatische Therapie abgesetzt werden. Aufgrund der beschriebenen Komplexität ist eine enge Kooperation zwischen dem Gynäkologen und dem Endokrinologen von Nöten. Dies gilt auch für den Neonatologen perinatal.

Stillende Mütter mit einer Hyperthyreose sollten mit PTU (und nicht mit Thiamazol) behandelt werden, da PTU nur in geringen Dosen in die Muttermilch übergeht. Bis 150 mg PTU beeinflussen jedoch die kindliche Schilddrüsenfunktion in der Regel nicht und gelten als unbedenklich.

## ■ Fazit für die Praxis

Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Die (stimulierenden) TRAK führen zur Hyperthyreose und anderen Begleiterkrankungen. Die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) können mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Diagnosesicherung und teilweise zur Verlaufsbeurteilung genutzt werden. Neuerdings können auch die stimulierenden TRAK in kommerziell erhältlichen Assays gemessen werden; auch diese können für die Diagnosesicherung und teilweise für die Verlaufsbeurteilung verwendet werden. Der Morbus Basedow wird bevorzugt mit Thiamazol bzw. Carbimazol behandelt, bei Unverträglichkeit kann auf Propylthiouracil

(PTU) umgestellt werden. Im Nebenwirkungsprofil sind insbesondere die Leberwerterhöhung und die Agranulozytose (selten) zu nennen. Im Regelfall wird die thyreostatische Therapie über 12 Monate fortgeführt (bei fehlender Remission); bei hohen TRAK etc. kann eine vorgezogene definitive Therapie (bei schwerer endokriner Orbitopathie am ehesten eine Operation) in Erwägung gezogen werden. Während einer Schwangerschaft stellt sich häufig eine vorübergehende Remission ein. Im Falle einer weiterbestehenden Hyperthyreose muss im 1. Trimenon PTU und im 2./3. Trimenon Thiamazol/Carbimazol in niedrigstmöglicher Dosierung verabreicht werden (entsprechend aktueller Empfehlungen).

## Literatur

1. Zophel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 695–700
2. Schott M, Hermsen D, Broecker-Preuss M et al. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD): an international multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 566–573
3. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2123–2131
4. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2247–2255
5. Giuliani C, Cerrone D, Harii N et al. A TSHr-LH/CGR chimera that measures functional TSAb in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E1106–E1115
6. Giuliani C, Cerrone D, Harii N et al. A TSHr-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E1080–E1087
7. Diana T, Brown RS, Bossowski A et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease-a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1648–1655
8. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004; 36: 92–96
9. Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ et al. Role of TSH receptor autoantibodies for the

- diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology. *Med Klin (Munich)* 2009; 104: 343–348
10. Eckstein AK, Plicht M, Lax H et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464–3470
  11. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657–665
  12. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260–3267
  13. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Brahm-Nordling M, Lundell G, Topping O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69–75
  14. Annerbo M, Stålberg P, Hellman P. Management of Grave's disease is improved by total thyroidectomy. *World J Surg*. 2012; 36: 1943–1946
  15. Moleti M, Violi MA, Montanini D et al. Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after treatment with recombinant human TSH (rhTSH) in patients with moderate-to-severe graves' orbitopathy (GO): a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1783–1789

*Korrespondenz:*

*Prof. Dr. med. Matthias Schott  
Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Matthias.Schott@med.uni-duesseldorf.de*

 *Der Autor erklärt, dass keine  
Interessenkonflikte bestehen.*

# Erkrankungen des Kalziumstoffwechsels durch Mutationen des Kalzium-Sensing-Rezeptors

B. Mayr, C. Schöfl

*Verantwortlich für die Steuerung des extrazellulären Kalziumspiegels sind Kalzium-Sensing-Rezeptoren (CaSR), die v. a. in Zellen der Nebenschilddrüse und in Nierentubuluszellen exprimiert werden. Mutationen im CaSR-Gen können über eine Dysfunktion des CaSR Störungen des Kalziumhaushalts verursachen.*

## Bedeutung des Kalzium-Sensing-Rezeptors für die Regulation des Kalziumstoffwechsels

Der Kalziumhaushalt wird maßgeblich durch Parathormon (PTH) reguliert, das in den Nebenschilddrüsen gebildet wird und die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und die Reabsorption von Kalzium in der Niere steigert. Die Zellen der Nebenschilddrüse „messen“ die extrazelluläre Konzentration von Kalzium mit Hilfe des Kalzium-Sensing-Rezeptors (CaSR), eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors, der 1993 erstmals isoliert wurde [1]. Bei erhöhter Kalziumkonzentration aktiviert der CaSR über die G-Proteine  $G_{\alpha_{q/11}}$  und  $G_{\alpha_{12/13}}$  eine Reihe von intrazellulären Signalwegen. Es kommt u. a. zu einem Anstieg des intrazellulären freien Kalziums und zur Aktivierung von Proteinkinase C und MAP-Kinasen (Abb. 1). Die Rezeptoraktivierung führt in den Nebenschilddrüsen zur Hemmung der Freisetzung von PTH. Neben den Nebenschil-

drüsenzellen exprimieren auch die Tubuluszellen der Nieren den CaSR. Hier führt die Aktivierung des CaSR zu einer PTH-unabhängigen Hemmung der Rückresorption von Kalzium. Durch Hemmung der PTH-Sekretion und eine vermehrte Kalziumausscheidung im Urin sinkt das Kalzium im Serum und der Regelkreis ist geschlossen [2] (Abb. 2).

## Klinik, Diagnostik und Therapie

Mutationen im CaSR-Gen können die Funktion des CaSR verändern und zu spezifischen Störungen der Kalziumhomöostase führen.

### Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH)

Bei inaktivierenden Mutationen des CaSR reagiert der Rezeptor nicht ausreichend auf erhöhtes extrazelluläres Kalzium. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung des „set-points“ des Sensors. Folge davon ist eine Hyperkalzämie mit inadäquat hohem PTH. Durch die kombinierte Wir-

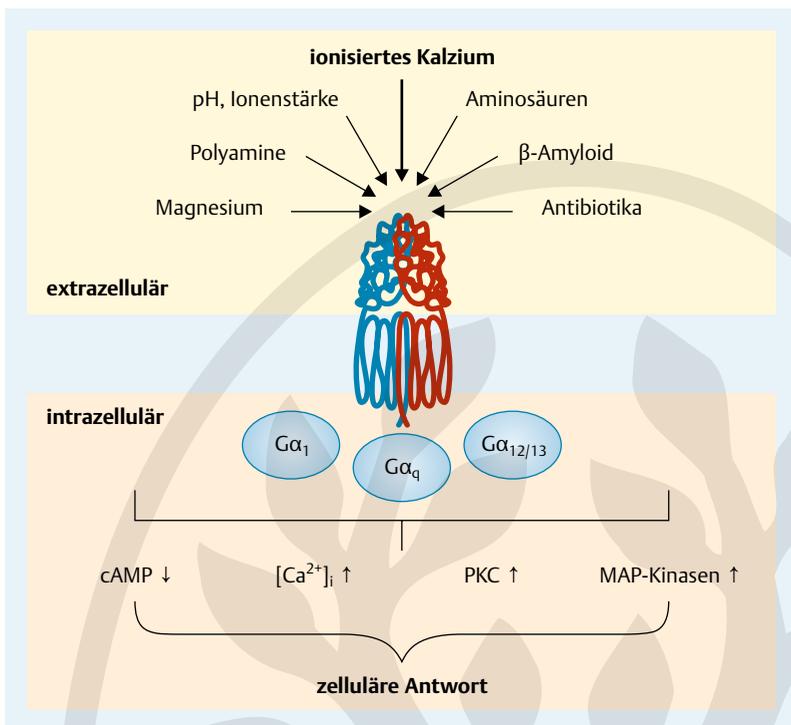


Abb. 1 Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR), Agonisten und intrazelluläre Signalaktivierung.

kung des erhöhten PTH und der fehlenden CaSR-Aktivierung in der Niere wird Kalzium trotz hoher Serumspiegel weiter rückresorbiert und es kommt zur Hypokalziurie. Ein mutiertes Allel (heterozygot) reicht aus, um die Erkrankung auszulösen, sie wird familiär autosomal-dominant vererbt. Es wurden bislang ca. 250 verschiedene Mutationen im CaSR-Gen beschrieben und die Prävalenz der FHH wurde auf ca. 1 : 78 000 geschätzt [3]. Nicht alle Patienten mit dem klinischen Bild einer FHH weisen CaSR-Mutationen auf, in seltenen Fällen wird die Erkrankung durch Mutationen in Gα<sub>11</sub>-Protein (FHH2) oder AP2S1 (FHH3) verursacht [4, 5]. Patienten mit FHH sind meist asymptomatisch und werden oft nur zufällig entdeckt. In der Regel ist keine spezifische Therapie erforderlich und das Serumkalzium ist meist nur leicht erhöht. Ein Einfluss auf die

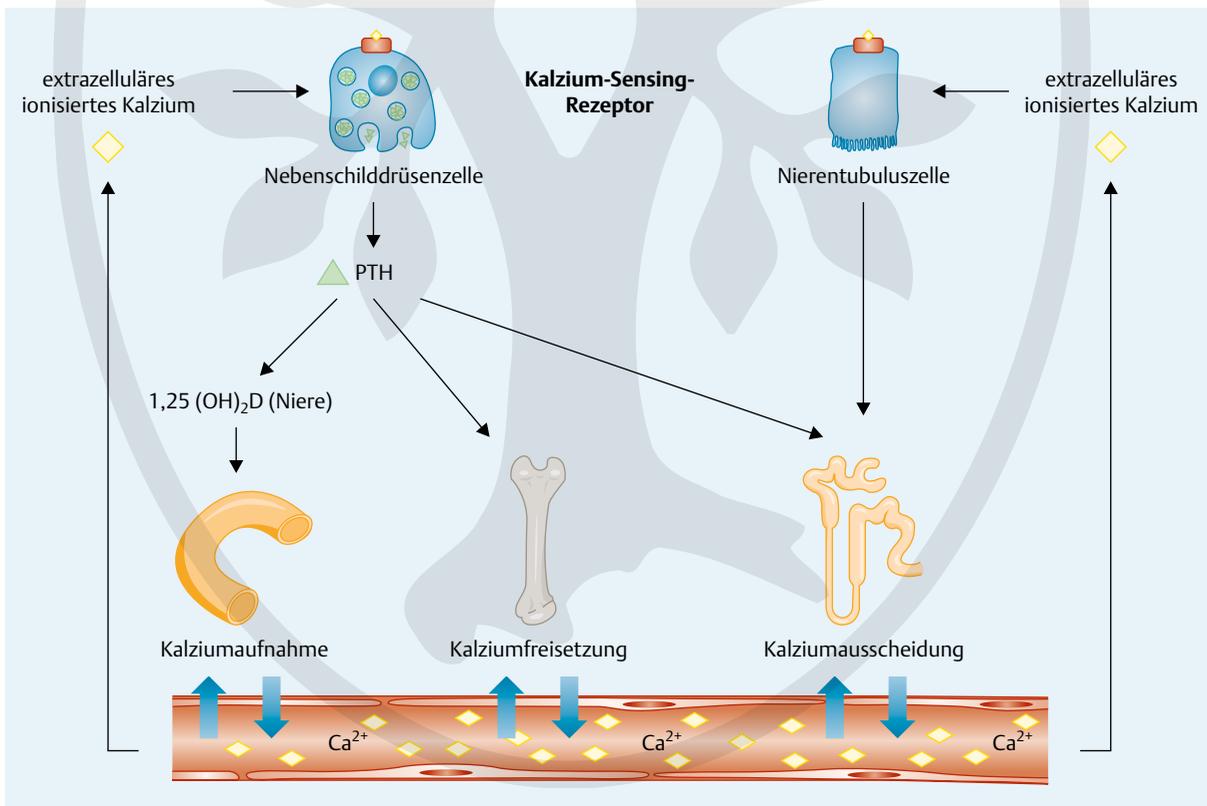
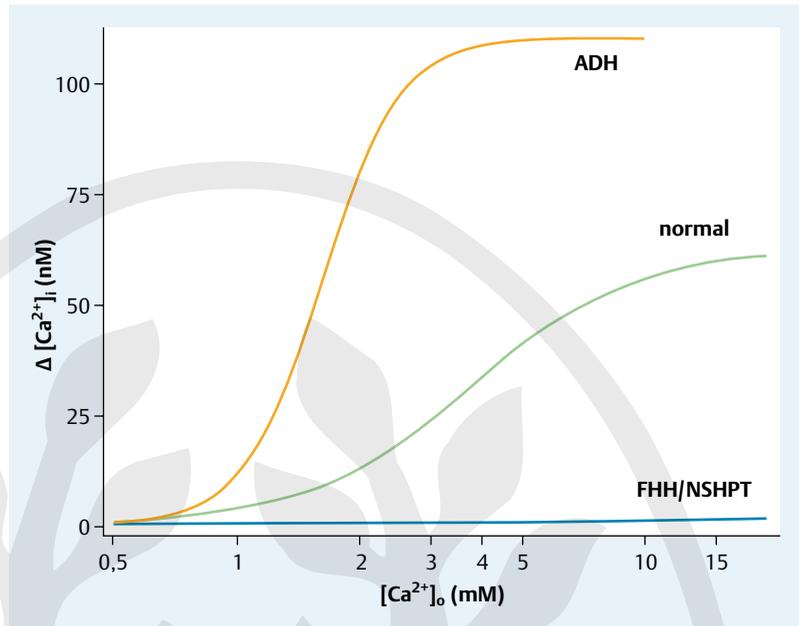


Abb. 2 Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR), Physiologie der Kalziumhomöostase.

Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde zwar vermutet, eindeutige Daten, die eine therapeutische Intervention angezeigt erscheinen lassen, liegen jedoch nicht vor [6]. Die relativ seltene Diagnose einer FHH muss differenzialdiagnostisch vom häufigen primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) abgegrenzt werden, um unnötige und frustrierte Halsexplorationen zu vermeiden. Beide Krankheitsbilder sind durch eine Hyperkalzämie und erhöhtes PTH gekennzeichnet. Hinweisgebend kann eine positive Familienanamnese für Hyperkalzämie sein, differenzialdiagnostisch entscheidend ist die Messung der Kalziumausscheidung im Urin, die bei der FHH in der Regel erniedrigt, beim pHPT jedoch normal oder erhöht ist. Der beste Parameter zur Differenzierung ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand die Bestimmung des Verhältnisses aus renaler Kalzium- und Kreatinin-Clearance. Ein Werte von  $<0,01$  erhärtet die Verdachtsdiagnose FHH. Da nicht alle Patienten mit inaktivierenden CaSR-Mutationen eine deutlich erniedrigte Kalziumausscheidung im Urin aufweisen, kann die Diagnose im Einzelfall jedoch schwierig sein [7]. Auch ein schwerer Vitamin-D-Mangel kann das klinische Bild einer FHH maskieren [8]. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch den molekulargenetischen Nachweis einer Mutation im CaSR-Gen und dem Nachweis einer verminderten Funktion des mutierten CaSR (Abb. 3).

**Neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus (NSHPT)**

Finden sich inaktivierende Mutationen in beiden Allelen des CaSR-Gens (homozygot), kommt es bereits intrauterin zu einem deutlichen Anstieg des PTH mit der Folge einer ausgeprägten Skelett-Demineralisation, Deformationen und Entwicklungsstörungen. Sobald postpartal das Serumkalzium des Feten nicht mehr über den Plazentarkreislauf reguliert wird, resultiert eine schwere,



**Abb. 3** Veränderungen der Dosis-Wirkungskurve der Rezeptoraktivierung durch steigende extrazelluläre Kalzium-Konzentrationen bei inaktivierenden (FHH, NSHPT) und aktivierenden CaSR-Mutanten (ADH).

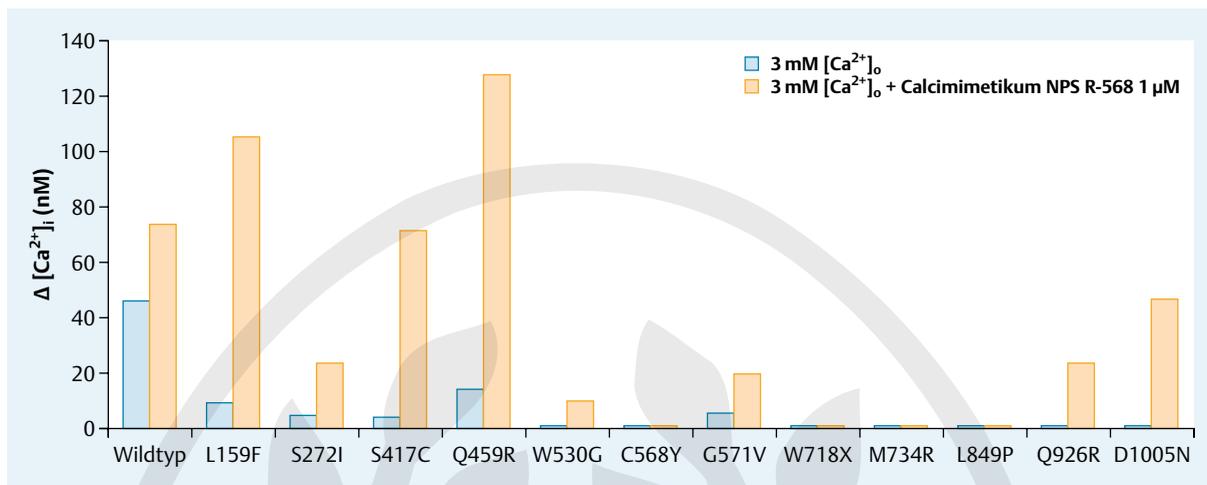
lebensbedrohliche Hyperkalzämie mit Dehydratation und Apathie.

Im Gegensatz zur FHH handelt es sich beim neonatalen schweren Hyperparathyreoidismus (NSHPT) um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die in der Regel nur durch eine rasche totale Parathyreoidektomie wirksam und dauerhaft behandelt werden kann. Der Stellenwert einer medikamentösen Therapie beschränkt sich auf überbrückende Maßnahmen zur Kontrolle der Hyperkalzämie bis zur Operation. Neben Flüssigkeitsgabe und Diuretika sind besonders Bisphosphonate wirksam. Aufgrund des postoperativen Hyperparathyreoidismus sind die Patienten lebenslang auf die Einnahme von Vitamin D und Kalzium angewiesen. Die Skelettdemineralisation und -deformitäten bilden sich weitgehend zurück. Häufig leiden die Kinder aber auch unter einer verzögerten Entwicklung und mentalen Retardierung. Unklar ist, ob dies direkte Folge der gestörten Funktion des CaSR ist, welcher auch im ZNS exprimiert wird, oder ob dies auf die schwere intrauterine und perinatale Kalziumstoffwechsellengleichung zurück zu führen ist.

**Autosomal-dominante Hypokalzämie (ADH)**

Bei aktivierenden CaSR-Mutationen wird der Rezeptor bereits bei sehr niedrigen Kalziumwerten aktiviert und die PTH-Sekretion gehemmt. Es resultiert eine Hypokalzämie bei niedrigem bis nicht messbarem PTH sowie eine relative Hyperkalziurie. Wie bei der FHH reicht ein mutiertes Allel (heterozygot) aus, um die Erkrankung auszulösen, sie wird autosomal dominant vererbt und es wurden bisher ca. 70 verschiedene aktivierende Mutationen beschrieben. Aufgrund der gesteigerten Ausscheidung von Kalzium im Urin haben die Patienten ein hohes Risiko für Nierensteine, eine Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz. Nicht immer findet sich bei Diagnose eine manifeste Hyperkalziurie, die Ausscheidung von Kalzium im Urin ist aber meist für das Ausmaß der Hypokalzämie inadäquat hoch.

Eine symptomatische Hypokalzämie führt bei etwa der Hälfte der Patienten zur Diagnose. Nicht selten verläuft die Erkrankung auch asymptomatisch, sodass die Diagnose eher zufällig gestellt wird. Typische Erkrankungsfolgen sind Nierensteine



**Abb. 4** Steigerung der Signalaktivität bei 8 von 12 inaktivierenden CaSR-Mutanten durch das Calcimimetikum NPS-R568. HEK-293T-Zellen wurden mit 3 mM [Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> mit und ohne Calcimimetikum stimuliert.

und Verkalkungen von Niere und Baisalganglien [9]. Die ADH ist differenzialdiagnostisch vom Hypoparathyreoidismus durch eine in Relation zur Serumkalziumkonzentration inadäquat hohe Urinkalziumausscheidung charakterisiert. Grenzwerte für die Urinkalziumausscheidung, die an eine ADH denken lassen, sind allerdings nicht etabliert. Die momentan zur Verfügung stehenden Therapieansätze sind aufgrund der Hyperkalziurie insgesamt limitiert. Eine Standardtherapie der Hypokalzämie wie bei einem Hypoparathyreoidismus mit Vitamin D und Kalzium würde bei Patienten mit ADH die ohnehin schon hohe Kalziumausscheidung im Urin weiter steigern und das Risiko renaler Komplikationen erhöhen. Daher sollte bei allen unklaren Fällen eines Hypoparathyreoidismus differenzialdiagnostisch an eine ADH gedacht werden. Hier können dann kalziumsparende Thiazid-Diuretika (HCT) hilfreich sein, aber auch PTH-Injektionen wurden bereits erfolgreich eingesetzt [10, 11].

#### Bartter-Syndrom Typ 5

Das Bartter-Syndrom Typ 5 wird ebenfalls durch aktivierende CaSR-Mutationen verursacht. Neben einer Hypokalzämie und einer Hyperkalziurie kommt es zusätzlich noch zu einer erhöhten renalen Ausscheidung

von Natrium, Magnesium und Chlorid, weshalb die Erkrankung zu den renalen Salzverlustsyndromen (Bartter-Syndrom) gezählt wird. Der Natriumverlust führt zu einem sekundären Hyperaldosteronismus mit konsekutiver Hypokaliämie und metabolischer Alkalose. Bis heute sind lediglich 4 aktivierende Mutationen des CaSR bekannt, die diese Erkrankung auslösen. Der molekulare Hintergrund für den zusätzlichen renalen Phänotyp ist gegenwärtig noch unklar.

Das klinische Bild des Bartter-Syndrom Typ 5 ist variabel, die Mehrzahl der Patienten hat jedoch bereits kurz nach der Geburt Symptome. Je nachdem, ob die Hypokalzämie, die sekundäre Hypokaliämie, die Alkalose oder der Natriumverlust im Vordergrund stehen, fallen die Patienten primär durch Tetanien, Anfälle, Polyurie oder Apnoen auf. Bei eineiigen Zwillingen mit der Mutation K29E stand in den ersten Lebensjahren die Hypokalzämie und die Entwicklung von Nierensteinen im Vordergrund, während die Entgleisung der übrigen Elektrolyte erst im jungen Erwachsenenalter auftrat [12]. Die Therapie des Bartter-Syndrom Typ 5 erfolgt individuell angepasst je nach Ausprägung wie bei der Hypokalzämie bei ADH, oder durch Substitution des Flüssigkeits- und Mineralverlusts.

Insgesamt aber sind die derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen bei der ADH und beim Bartter-Syndrom Typ 5 Erkrankungen unzureichend.

#### Neue Therapieansätze

Bereits vor der Klonierung des CaSR 1993 wurden erste Substanzen entwickelt, die die Sekretion von PTH aus Nebenschilddrüsenzellen modulieren konnten [1, 13].

#### Calcimimetika

In der Folge wurden allosterische Typ-II-CaSR-Agonisten entwickelt. Seit 2004 steht mit Cinacalcet ein zugelassenes Calcimimetikum zur Verfügung. Es wird hauptsächlich zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz, aber auch zur medikamentösen Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus und beim Nebenschilddrüsenkarzinom eingesetzt. Die CaSR-aktivierende Wirkung von Calcimimetika könnte auch bei Patienten mit inaktivierenden CaSR-Mutationen (FHH und NSHPT) hilfreich sein. Wir haben daher in vitro die Wirkung von Calcimimetika auf das Signalverhalten inaktivierender CaSR-Mutanten von FHH-Patienten untersucht (Abb. 4) [14, 15]. Bei 8 von 12 CaSR-Mutanten konnte ein Calcimimetikum das durch eine extrazelluläre

Kalziumgabe ausgelöste intrazelluläre Kalziumsignal signifikant verstärken. Damit könnten Calcimimetika für einen Teil der Patienten mit FHH und NSHPT eine neue Therapieoption darstellen. Dies konnte zwischenzeitlich auch in ersten klinischen Fallberichten bestätigt werden [16–20].

### Calcilytika

Die Entwicklung von CaSR-Antagonisten, sogenannten Calcilytika, stellte sich deutlich schwieriger dar als die Suche nach Agonisten. Erst 2001 wurde die erste spezifische Substanz NPS-2143 gefunden [21]. Der Grund für die intensive Suche war der Wunsch nach einer Substanz, die die Sekretion von endogenem PTH stimulieren kann, um die exogene Injektion von PTH zur anabolen Osteoporosetherapie durch ein orales Medikament ersetzen zu können. Bislang wurden bereits mehrere Calcilytika unterschiedlicher chemischer Substanzklassen in klinischen Studien getestet. Ein zugelassenes Medikament steht allerdings bislang noch nicht zur Verfügung. In Analogie zu den Calcimimetika bei FHH und NSHPT könnten diese Substanzen bei der Behandlung von Erkrankungen aufgrund von aktivierenden CaSR-Mutationen

hilfreich sein und eine molekular zielgerichtete Therapie ermöglichen. Wir haben daher die Wirksamkeit von Calcilytika auf aktivierende CaSR-Mutanten von Patienten mit ADH und Bartter-Syndrom Typ 5 untersucht. Wir konnten zeigen, dass das Calcilytikum NPS-2143 aus der Gruppe der Aminoalkohole bei der Mehrzahl der untersuchten aktivierenden CaSR-Mutanten die überschießende Signalaktivität hemmen konnte [22]. Aktuelle und z.T. unveröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass die Substanzen AXT-914 und ATF-936 aus der Gruppe der Quinazolinon-Calcilytika noch wirksamer zu sein scheinen (Abb. 5) [23, 24]. Alle 9 getesteten aktivierenden CaSR-Mutanten, darunter alle 4 Mutanten, die ein Bartter-Syndrom Typ 5 verursachen, konnten durch diese Substanzen gehemmt werden. Damit besteht erstmals die Option einer molekular zielgerichteten Therapie der ansonsten nur schwer zu behandelnden Erkrankungen ADH und Bartter-Syndrom Typ 5.

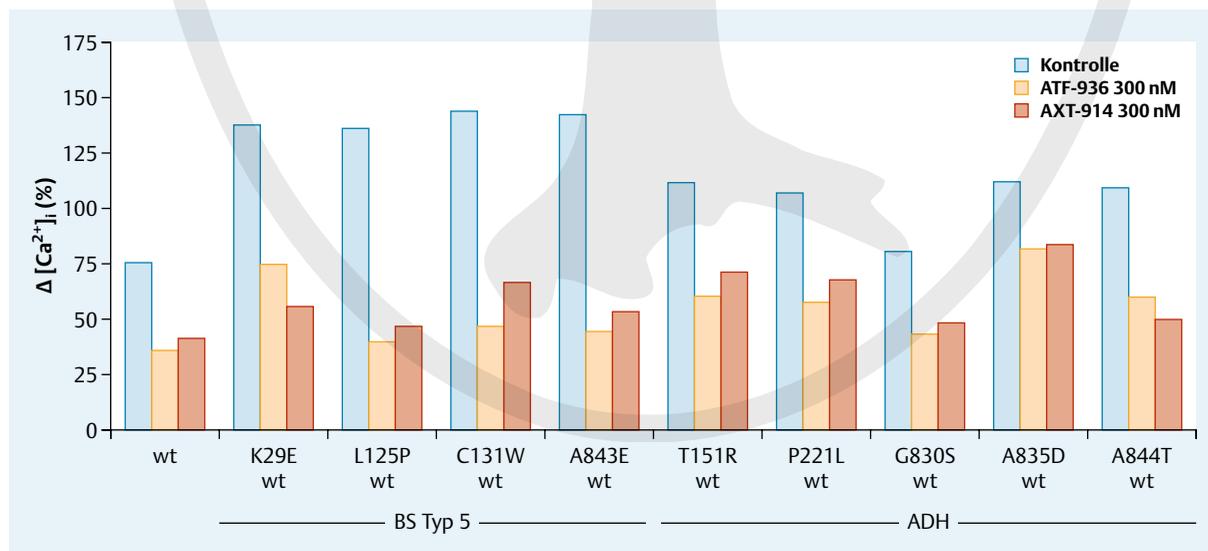
### Zusammenfassung

Der Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR) ist zentrales Regelelement der Kalziumhomöostase. Mutationen im CaSR-Gen, die zu einer funktionellen Inaktivierung oder Aktivierung des

Rezeptors führen, sind molekulare Grundlage spezifischer Erkrankungen des Kalziumstoffwechsels. Hierzu zählen die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH), der neonatale schwere Hyperparathyreoidismus (NSHPT), die autosomal-dominante Hypokalzämie (ADH) und das Bartter-Syndrom Typ 5. Differenzialdiagnostisch sind diese Erkrankungen vom primären Hyperparathyreoidismus bzw. vom Hypoparathyreoidismus abzugrenzen. Dies gelingt mittels laborchemischer, molekulargenetischer und funktioneller in-vitro-Analysen. Die molekulare Charakterisierung des CaSR in Physiologie und Pathophysiologie sowie die Entwicklung spezifischer Agonisten und Antagonisten eröffnet nicht nur für Patienten mit den seltenen CaSR-Erkrankungen FHH, NSHPT, ADH und Bartter-Syndrom Typ 5 neue Therapieoptionen, sondern auch für Patienten mit häufigen Erkrankungen wie z.B. einem primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus oder einer Osteoporose.

### Literatur

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 1993; 366: 575–580
2. Chattopadhyay N, Brown EM. Role of calcium-sensing receptor in mineral ion



**Abb. 5** Hemmung der Signalaktivität von 5 ADH- und 4 Bartter-Syndrom(BS)-Typ-5-Mutanten durch die Calcilytika AXT-914 und ATF-936. HEK-293T-Zellen wurden mit 3 mM [Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> mit und ohne Calcilytikum stimuliert.

- metabolism and inherited disorders of calcium-sensing. *Mol Genet Metab* 2006; 89: 189–202
3. Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 216–218
  4. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA et al. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2476–2486
  5. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 2013; 45: 93–97
  6. März W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2363–2369
  7. Carling T, Szabo E, Bai M et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2042–2047
  8. Szczawinska D, Schnabel D, Letz S, Schöfl C. A homozygous CaSR mutation causing a FHH phenotype completely masked by vitamin D deficiency presenting as rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1146–E1153
  9. Raue F, Pichl J, Dörr HG et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia—a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 760–765
  10. Sato K, Hasegawa Y, Nakae J et al. Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3068–3073
  11. Mittelman SD, Hendy GN, Fefferman RA et al. A hypocalcemic child with a novel activating mutation of the calcium-sensing receptor gene: successful treatment with recombinant human parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2474–2479
  12. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V et al. Autosomal dominant hypocalcemia with mild type 5 Bartter syndrome. *J Nephrol* 2006; 19: 525–528
  13. Nemeth EF. Misconceptions about calcimimetics. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 471–476.
  14. Rus R, Haag C, Bumke-Vogt C et al. Novel inactivating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4797–4803
  15. Letz S, Haag C, Schulze E et al. Five Novel Inactivating Mutations of the Calcium-Sensing Receptor: The Calcimimetic NPS R-568 increases Signal Transduction of Mutant Receptors. 54. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Hamburg, Germany, 2011
  16. Reh CM, Hendy GN, Cole DE, Jeandron DD. Neonatal hyperparathyroidism with a heterozygous calcium-sensing receptor (CASR) R185Q mutation: clinical benefit from cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E707–E712
  17. Rasmussen AQ, Jorgensen NR, Schwarz P. Clinical and biochemical outcomes of cinacalcet treatment of familial hypocalciuric hypercalcemia: a case series. *J Med Case Rep* 2011; 5: 564
  18. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, de Boer H, Hermus AR. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med* 2006; 260: 177–182
  19. Wilhelm-Bals A, Parvex P, Magdelaine C, Girardin E. Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism. *Pediatrics* 2012; 129: e812–e816
  20. Gannon AW, Monk HM, Levine MA. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: a case study and review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 7–11
  21. Nemeth EF, Delmar EG, Heaton WL et al. Calcilytic compounds: potent and selective Ca<sup>2+</sup> receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 323–331
  22. Letz S, Rus R, Haag C et al. Novel activating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcilytic NPS-2143 mitigates excessive signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E229–E233
  23. Letz S, Haag C, Schulze E, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: The calcilytics ATF936 and AXT914 attenuate mutants causing autosomal dominant hypocalcemia and Bartter syndrome type 5. 56. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Düsseldorf, Germany, 2013
  24. Letz S, Haag C, Schulze E et al. Amino alcohol- (NPS-2143) and quinazolinone-derived calcilytics (ATF936 and AXT914) differentially mitigate excessive signalling of calcium-sensing receptor mutants causing Bartter syndrome type 5 and autosomal dominant hypocalcemia. *PLoS One* 2014; 9: e115178

**Korrespondenz:**

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Schöfl  
 Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie  
 Medizinische Klinik 1  
 Universitätsklinikum Erlangen  
 christof.schoeffl@uk-erlangen.de

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

# Therapieoptionen bei primärem Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom

M. Quinkler, H. Remde

*Gemeinsam sind dem primären Hyperaldosteronismus und teilweise dem Phäochromozytom das Symptom Hypertonie. Ursache und Therapie unterscheiden sich jedoch eklatant.*

## Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Wie bei allen Patienten mit Hypertonie, sollte bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus auf eine deutliche Salzrestriktion (<2 g pro Tag) geachtet werden (derzeitiger durchschnittlicher Salzkonsum in Deutschland: 6–12 g/Tag). Das Behandlungsziel sollte eine Blutdrucksenkung unter 140/90 mmHg (Normotension) und eine Normokaliämie sein. Ferner sollte keine anti-hypertensive Medikation mehr notwendig, oder zumindest eine deutliche Reduktion der Anzahl der anti-hypertensiven Medikamente erreicht werden.

Die Erfolgsrate in der Behandlung des primären Hyperaldosteronismus hängt stark von der Art und der Anzahl der Kriterien der „Heilung“, bzw. auch vom untersuchten Patientenkollektiv ab. In der Literatur schwankt die Rate sehr stark (10–90%) und wird mit durchschnittlich ca. 40% angegeben [1]. Bei strikteren Kriterien der „Heilung“, z. B. Normo-

tension, keine Medikamente (bzw. nur Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) und Normokaliämie, liegt die Heilungsrate nur noch bei ca. 30% bzw. 10% (einseitige bzw. beidseitige Mehrsekretion; unveröffentlichte Daten des Deutschen Conn-Registers).

## Einseitige Aldosteronüberproduktion

Liegt eine mit Nebennierenkatheter nachgewiesene einseitige Aldosteron-Mehrsekretion vor, so sollte der Patient, wenn er mit einer Operation einverstanden ist, einseitig adrenalectomiert werden. Junge Patienten (<40 Jahre) mit einer mittels MRT/CT eindeutig nachgewiesener Raumforderung, bei unauffälliger kontralateraler Nebenniere, können auch ohne Nebennierenvenenkatheter einer Operation zugeführt werden [2]. Bei Ablehnung einer Operation durch den Patienten, oder medizinischer Kontraindikationen für eine Operation sollte eine Behandlung mit einem Mineralokortikoidrezept-

tor-Antagonisten erfolgen. Es gibt nur wenige publizierte Daten zur Spironolacton-Behandlung einer einseitigen Aldosteron-Mehrsekretion, z. B. durch ein Conn-Adenom. Die wenigen Daten zeigten bei ausreichender Spironolacton-Dosierung ein verbessertes Blutdruckprofil und im Verlauf keine signifikante Größenzunahme des Adenoms.

Der heutige operative Standard ist die endoskopische Adrenalectomie. Dabei sollte eine komplette einseitige Adrenalectomie durchgeführt werden. Einige Autoren sprechen sich für eine partielle Adrenalectomie aus, jedoch zeigen einige Studien, dass häufig mehrere Knoten in einer Aldosteron-überproduzierenden Nebenniere zu finden sind, und dass in einigen Fällen nicht das größte Adenom der Ort der Aldosteron-Mehrsekretion war, sondern ein benachbartes kleineres Adenom [3]. Führt man nur eine partielle Adrenalectomie durch, so besteht die Gefahr, den falschen Knoten zu entfernen, mit der Folge eines postoperativ persistierenden Hyperaldosteronismus. Präoperativ sollte der Patient mindestens 4 Wochen mit Spironolacton (in steigenden Dosen auf 50–100 mg pro Tag) bis zur Operation vorbehandelt werden. Die Hypothese, die dahintersteht, besagt, dass die kontralaterale, „abgeschaltete“ gesunde Nebenniere wieder die Produktion von Aldosteron aufnimmt. Dies soll die Gefahr des postoperativen Hypoaldosteronismus vermindern. Dieser präsentiert sich durch eine postoperative Hyperkaliämie, manchmal eine metabolische Azidose, und sollte mit einer postoperativen Gabe von Fludrocortison (50–100 µg/Tag) behandelt werden.

Im deutschen Conn-Register wurde kürzlich zu dieser Problematik 110 Patienten mit Adrenalectomie bei Conn-Adenom untersucht: 18 von 110 Patienten (16%) hatten postoperative eine Hyperkaliämie [4]. Dabei trat bei 12 Patienten nur einmal eine Hyperkaliämie mit spontaner Remission auf; 6 Patienten (5% der ge-

samten Kohorte) hatten postoperativ einen prolongierten Hypoaldosteronismus mit der Notwendigkeit längerer Fludrocortison-Gaben für 11–46 Monate. Erstaunlicherweise verhinderte eine präoperative Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten-Therapie über mehr als 4 Wochen einen Hypoaldosteronismus nicht. Die Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoaldosteronismus waren eine präoperativ verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), ein erhöhtes Serum-Kreatinin und eine erhöhte Mikroalbuminurie.

Die Erfolgsrate der Adrenalectomie bzgl. des Blutdrucks schwankt sehr stark. Ursachen für eine Persistenz der Hypertonie nach Adrenalectomie sind ein höheres Alter, männliches Geschlecht, eine koexistierende Hypertonie, lange Dauer der Hypertonie (>5 Jahre), Verwandte mit Hypertonie, ein fehlendes präoperatives Ansprechen auf Spironolacton und eine eingeschränkte Nierenfunktion [1].

In sehr seltenen Fällen liegt bei einem nachgewiesenen primären Hyperaldosteronismus ein Aldosteron- und/oder Deoxycorticosteron-produzierendes Nebennieren-Karzinom vor. Sollte die Bildgebung ein Karzinom vermuten lassen, wird eine offene Adrenalectomie mit Lymphadenektomie (falls möglich) empfohlen [5]. Die Nachbehandlung sollte in Zentren des Deutschen Nebennierenkarzinom-Registers ([www.nebennierenkarzinom.de](http://www.nebennierenkarzinom.de)) erfolgen.

#### **Bilaterale Aldosteronüberproduktion**

Es gibt weiterhin bis jetzt keine Placebo-kontrollierten Studien, die die bisher verwendeten Medikamente beim primären Hyperaldosteronismus evaluiert haben. Ein operatives Vorgehen bei beidseitiger Erkrankung (in Form einer einseitigen Adrenalectomie mit dem Gedanken der Masse-Reduktion) hat nur Erfolgsraten von 15–20%.

Daher ist die medikamentöse Therapie weiterhin das empfohlene Vor-

gehen bei bilateraler Erkrankung. Spironolacton ist hier das bevorzugte Medikament. Der Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist wird heute meist in Anfangsdosen von 12,5–25 mg pro Tag eingesetzt und langsam gesteigert. Bei Therapiebeginn sollten Nierenfunktion und Kaliumspiegel im Blut kontrolliert werden. Die Zieldosis liegt nach heutigen Erkenntnissen bei 62,5–75 mg Spironolacton pro Tag, um eine ausreichende Blutdruckkontrolle, eine Normokaliämie, eine Normalisierung der Nierenfunktion und einen Rückgang der Proteinurie zu erreichen [6]. Bei Dosen über 100 mg/d steigt die Rate an Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Libidoverlust und erektile Dysfunktion bei Männern und Menstruationsstörungen und Brustspannen bei Frauen deutlich an und wird auf die anti-androgene und pro-gestagene Wirkung von Spironolacton und seinen Metaboliten zurückgeführt.

Der Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist Eplerenon ist in den USA und Japan für die Behandlung einer arteriellen Hypertonie zugelassen, in Europa aber nur für die Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt. Eplerenon hat keine anti-androgenen Eigenschaften. Es muss aber wegen seiner Pharmakokinetik meist mehrmals am Tag und auch in höheren Dosen als Spironolacton gegeben werden (mindestens 100 mg/Tag) [6].

Wenn durch die Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten-Therapie der Blutdruck nicht ausreichend gesenkt werden kann, oder höhere Dosen von Spironolacton sich wegen der Nebenwirkungen verbieten, sollten zusätzlich andere Antihypertensiva eingesetzt werden. Dazu zählen vor allem die Kalium-sparenden Diuretika Amilorid (2,5–20 mg/d) und Triamteren (50–200 mg/d), die den epithelialen Natriumkanal (ENaC), ein direktes Aldosteron-Ziel, hemmen. Diese Diuretika sind jedoch meist nur in Kombination mit anderen Diuretika, z. B. Thiaziddiuretika, zu erhalten. Wenige Daten gibt es

zur gleichzeitigen Gabe von ACE-Hemmern (Cave: Kaliumkontrolle) und Calciumantagonisten. Einige Calciumantagonisten scheinen auch einen direkten antagonistischen Effekt auf die Aldosteronsekretion in Glomerulosazellen zu haben. In Zukunft kommen wahrscheinlich neue nicht-steroidale Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten und Aldosteron-Synthese-Inhibitoren auf den Markt.

#### Nachsorge

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus haben ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Patienten mit essenzieller Hypertonie [7]. Durch eine effektive Behandlung (Operation oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) kann vermutlich die pro-inflammatorische und pro-fibrotische Wirkung des Aldosteron-Exzesses aufgehoben und die dadurch entstanden Schäden zumindestens teilweise rückgängig gemacht werden. Man nimmt an, dass dadurch auch das kardiovaskuläre Risiko auf das Niveau der essenziellen Hypertonie zurückgeht. Es empfiehlt sich gegebenenfalls, die Patienten im Verlauf kardiovaskulär zu beobachten.

#### Genetik

Patienten mit der seltenen Form des familiären Hyperaldosteronismus Typ 1 (glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus) werden mit niedrig dosiertem Dexamethason (0,25–0,5 mg/Tag) behandelt. Mittlerweile sind mehrere somatische Mutationen entdeckt worden, die in 50% der Fälle für eine Adenom-Entstehung und Aldosteron-Überproduktion verantwortlich sind. Dies sind Mutationen im Kaliumkanal KCNJ5, im Calciumkanal CACNA1D und in den ATPasen ATP1A1 und ATP2B [8]. Vor allem KCNJ5-Träger sind meist Frauen und jüngeren Alters. Welchen Einfluss die genetische Analyse auf die weitere Therapie haben wird, ist noch nicht abzusehen bzw. noch nicht

untersucht. Wichtig ist zu wissen, dass einzelne KCNJ5-Mutationen auch als Keimbahn-Mutationen auftreten und damit auch vererbt werden können [9].

#### ■ Phäochromozytom

Nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit Phäochromozytom, einem catecholaminproduzierenden Tumor, kommt es zu typischen anfallsartigen Blutdruckanstiegen.

#### Therapie

Therapie der Wahl beim Phäochromozytom ist die operative Entfernung des Tumors. Dabei sollte eine präoperative  $\alpha$ -adrenerge Rezeptorblockade durchgeführt werden, um perioperative Blutdruckkrisen als auch postoperative Hypotonie durch eine Hypovolämie zu verhindern. Dies wird meist mit  $2 \times 10 \text{ mg/Tag}$  Phenoxybenzamin, einem irreversiblen  $\alpha$ -Blocker, begonnen. Der Patient sollte in dieser Zeit auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, um das durch die chronische Vasokonstriktion fehlende Blutvolumen nach und nach aufzufüllen. Die Behandlung einer Tachykardie sollte mit einem  $\beta$ -Blocker erst nach ausreichender Blockade mit Phenoxybenzamin begonnen werden, um die Auslösung einer hypertensiven Krise zu verhindern. Phenoxybenzamin sollte in der weiteren Vorbehandlung gesteigert werden bis eine orthostatische Dysregulation und/oder Dosen von 80–140 mg Phenoxybenzamin pro Tag erreicht sind. Manche Autoren behandeln auch präoperativ mit einem reversiblen  $\alpha$ -Blocker wie Doxazosin, aber klinische vergleichende Studien liegen hierzu nicht vor.

#### Operation

Die Operation, auch von extraadrenalen Phäochromozytomen und Paragangliomen, sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden. Der heutige Standard der Therapie ist die minimalinvasive endoskopische Operation über einen

retroperitoneoskopischen oder laparoskopischen Zugang. Bei bilateralen Phäochromozytomen sollte eine subtotale Adrenalectomie evaluiert werden, um eine Nebennierenrinden-Insuffizienz vermeiden zu können. Falls dies nicht gelingt, muss postoperativ an die behandlungspflichtige Nebennierenrinden-Insuffizienz gedacht werden. Auch Patienten mit einem familiären benignen Phäochromozytom sollten eher Nebennieren-erhaltend operiert werden. Daher hat die genetische Diagnostik auch einen Einfluss auf das chirurgische Vorgehen.

#### Nachsorge

Patienten mit Phäochromozytomen, auch mit nicht-hereditären Formen, sollten regelmäßig und lebenslang beim Endokrinologen nachbeobachtet werden, da die Rezidivrate mit 16% nach 10 Jahren recht hoch sein kann [10].

Eine Malignität liegt bei einem Phäochromozytomen erst vor, wenn das Auftreten von Fernmetastasen nachgewiesen ist. Dabei liegt bei diesen Patienten die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 40–50%. Erstes Therapieziel ist es, die Wirkung des Catecholaminexzesses zu kontrollieren. Dies sollte wie präoperativ mit einem  $\alpha$ -Blocker erfolgen. Primärtherapie ist die möglichst radikale Operation inklusive Debulking. Bei malignen Phäochromozytomen, die eine Speicherung im Metaiodobenzylguanidin (MIBG) aufweisen, kann eine Therapie mit  $^{131}\text{I}$ -MIBG erwogen werden. Bei 50% der Patienten gelingt damit ein Ansprechen und eine Krankheitskontrolle [11]. Bei fehlender MIBG-Speicherung kann eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbacin (sogenanntes Averbuch-Schema) erwogen werden [12]. Die Originalarbeit beinhaltete aber nur 14 Patienten, von denen 2 eine komplette Remission und 6 eine partielle Remission mit einer mittleren Remissionsdauer von 20 Monaten erreichten.

**Tab. 1 Wann sollte eine genetische Untersuchung bei Phäochromozytom / Paragangliom erfolgen?**

- **positive Familienanamnese** (VHL, RET, SDHB, SDHD)
- **Alter <35 Jahre** (VHL, RET, SDHB, SDHD)
- **Kopf- und Hals-Paragangliome** (SDHD, SDHC, VHL, SDHB, SDHAF2)
- **extraadrenale abdominale / thorakale Lokalisation** (SDHB, VHL, SDHD)
- **malignes Phäochromozytom** (SDHB, FH, danach: MAX, SDHD, VHL)
- **bilaterales Phäochromozytom** (VHL, RET, danach: MAX, TMEM127, SDHC, SHB)
- **Sekretionsmuster:**
  - Adrenalin (RET, NF1),
  - Noradrenalin (VHL, SDHB),
  - Dopamin (SDHB, SDHD)

Werden Somatostatin-Rezeptoren im Tumorgewebe exprimiert, kann auch eine <sup>99</sup>Y-DOTA-TOC- oder <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE-Therapie ein Ansatz sein, vor allem bei malignen Kopf- und Hals-Paragangliomen.

Ein neuer Therapieansatz mit dem Multi-Thyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib läuft derzeit im Rahmen der FIRST-MAPP-Studie in einigen europäischen Ländern (Studienzentren in Deutschland: Würzburg, München, Berlin) [13]. Für die weitere Metastasen-spezifische Therapie wird auf die weiterführende Literatur verwiesen [14].

### Genetik

Die histologische Untersuchung beim Phäochromozytom gibt häufig keine Klärung bezüglich Malignität. Hier kann eine genetische Untersuchung oft eine bessere Prognose bzw. Einschätzung des Nachsorge-Untersuchungsrhythmus geben. Patienten mit Mutationen im Gen für die Succinat-Dehydrogenase-Untereinheit-B (SDHB) oder die Fumarat-Hydratase (FH) haben ein erhöhtes Risiko für Malignität. Dies gilt seltener bei Mutationen in den Genen des Neurofibromatose-Typ 1-Lokus

(NF1) und Von-Hippel-Lindau-Komplex (VHL) [15]. Daher sollte die genetische Untersuchung bei der Nachsorge des Phäochromozytoms / Paraganglioms berücksichtigt werden (Tab. 1).

### Literatur

1. Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metab Res* 2012; 44: 221–227
2. Riestler A, Fischer E, Degenhart C et al. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1035–E1039
3. Iacobone M, Citton M, Viel G et al. Unilateral adrenal hyperplasia: a novel cause of surgically correctable primary hyperaldosteronism. *Surgery* 2012; 152: 1248–1255
4. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3965–3973
5. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551–4564
6. Fourkios V, Vonend O, Diederich S et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2012; 168: 75–81
7. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and

normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1125–1130

8. Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riestler A et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2014; 64: 354–361
9. Gomez-Sanchez CE. Channels and pumps in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1152–1156
10. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110–2116
11. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 487–501
12. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 267–273
13. Ayala-Ramirez M, Chougnat CN, Habra MA et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4040–4050
14. Baudin E, Habra MA, Deschamps F et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R111–R122
15. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 2440–2446

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Marcus Quinkler  
Endokrinologie in Charlottenburg, Berlin  
marcusquinkler@t-online.de

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

**Seite 25**

**Anzeige**



# Update zum Therapiemanagement des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms

F. Raue<sup>1</sup>, M. Fassnacht<sup>2</sup>, D. Führer<sup>3</sup>, K. Frank-Raue<sup>1</sup>, M. Luster<sup>4</sup>, M. C. Kreissl<sup>5</sup>, S. Müller<sup>6</sup>, T. Musholt<sup>7</sup>, J. Rüssel<sup>8</sup>, M. Schott<sup>9</sup>, V. Tiedje<sup>3</sup>, C. Spitzweg<sup>10</sup>

*Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener (3–8% aller Schilddrüsenkarzinome), von den Calcitonin-produzierenden parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse ausgehender Tumor [1, 2].*

Eine Besonderheit ist das hereditäre Auftreten in etwa 25–30% der Fälle im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 auf dem Boden von Keimbahnmutationen des Tyrosinkinase-Rezeptors RET (rearranged during transfection). Aber auch bei sporadischen MTC lassen sich somatische Mutationen des RET-Gens in etwa 65% der Fälle nachweisen und spielen eine wichtige pathogenetische Rolle im Rahmen der Tumorgenese des MTC [1, 2].

Das MTC hat insgesamt eine relativ günstige Prognose, die mittlere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 70%. Etwa 1 Drittel der Patienten können durch die pri-

mär-chirurgische Therapie geheilt werden. Bei den übrigen 2 Dritteln der Patienten kommt es meist im Laufe der Zeit zu einem Rezidiv und/oder Metastasen. Im Stadium der Fernmetastasierung liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 40–50% bei meist guter Lebensqualität. Die meisten Patienten mit Fernmetastasen zeigen einen relativ indolenten Krankheitsverlauf mit stabilen oder nur gering progredienten Verläufen über Jahre [1–3].

Einzig kurative Therapie ist die frühzeitige chirurgische Therapie. Im Falle eines Rezidivs oder Metastasen kommen prinzipiell Maßnahmen wie palliative chirurgische Eingriffe,

<sup>1</sup>Endokrinologisch, nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis, Heidelberg

<sup>2</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik I, Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>3</sup>Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Universitätsklinikum Essen

<sup>4</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Universität Marburg

<sup>5</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Augsburg und Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>6</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen

<sup>7</sup>Dept.endokrine Chirurgie, Universität Mainz

<sup>8</sup>Klinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Halle

<sup>9</sup>FB Spezielle Endokrinologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

<sup>10</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, Ludwig Maximilians Universität München

externe Bestrahlung z.B. von Knochenmetastasen, lokal ablativ Verfahren bei Vorliegen von Lebermetastasen in Frage. Auch eine einfache „Watchful-waiting“-Strategie kann im Einzelfall sinnvoll sein, bevor bei disseminierter, progredienter Erkrankung mit signifikanter Tumormass eine systemische Therapie in Erwägung gezogen werden sollte [1–3]. Die systemische Therapie mittels klassischer Chemotherapie (z.B. Doxorubicin/Cisplatin, 5-FU/Dacarbazine/Streptozotocin/Cyclophosphamid) zeigen beim metastasierten MTC nur geringe Ansprechraten mit kurzer Ansprechdauer und wird daher in den europäischen und amerikanischen Leitlinien nicht zur Therapie des fortgeschritten metastasierten MTC empfohlen [1, 2].

In der letzten Dekade hat unser zunehmendes Verständnis der komplexen molekularen Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome mit der Identifizierung zentraler Signalkaskaden und molekularer Targets zur Entwicklung biologisch gezielter Therapien geführt, die in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen gezeigt haben und beim MTC mit Vandetanib und Cabozantinib zur Zulassung zweier Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) für die Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten MTC geführt haben.

### Molekular gezielte Therapie beim fortgeschrittenen MTC

Seit Februar 2012 steht der Tyrosinkinase-Inhibitor Vandetanib (Abb. 1) in Deutschland zur Therapie des

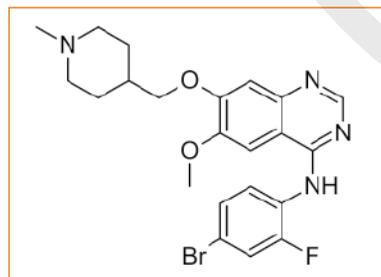


Abb. 1 Strukturformel Vandetanib (© Wikimedia Commons, Fuse809).

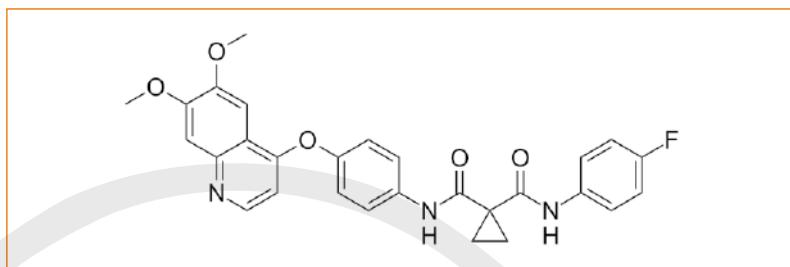


Abb. 2 Strukturformel Cabozantinib (© Wikimedia Commons, Edgar181).

fortgeschrittenen metastasierten symptomatischen MTC zur Verfügung. Vandetanib ist ein oral zu verabreichender TKI, der auf den beim MTC häufig mutierten RET-Tyrosinkinase-Rezeptor aber auch auf den EGF-Rezeptor und den VEGF-Rezeptor wirkt. Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie (331 Patienten, ZETA-Studie) mit Vandetanib (300 mg/d) konnte gezeigt werden, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert war (kalkuliertes PFS 30,5 vs. 19,3 Monate), 45% der Patienten erreichten unter Vandetanib eine partielle Remission nach RECIST-Kriterien, die im Mittel 22 Monate anhielt [4].

Ein zweiter TKI, Cabozantinib (Abb. 2), wurde 2014 zur Therapie des progredienten metastasierten MTC in Deutschland zugelassen. Cabozantinib wird ebenfalls oral verabreicht und wirkt auf den RET-Tyrosinkinase-Rezeptor, c-Met sowie EGF-Rezeptor und VEGF-Rezeptoren. In einer doppelblind-randomisierten Phase III-Studie (EXAM Studie) mit 330 MTC-Patienten mit radiologisch nachgewiesenem Progress der Erkrankung (RECIST-Kriterien) innerhalb von 14 Monaten zeigt sich unter einer Initialdosis von 140 mg/d Cabozantinib, die bei 79% der Patienten wegen signifikanter Toxizität reduziert werden musste, ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (11,2 Monate) im Vergleich zur Therapie mit Placebo (4,0 Monate) [5]. Eine partielle Remission nach RECIST-Kriterien zeigten 28% der Patienten. Erste Subgruppen-Analysen ergaben, dass Patienten mit RET-

Mutationen die längste Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aufweisen und möglicherweise auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen, auch wenn diese Analysen mit Vorsicht interpretiert werden müssen, und auch für Patienten mit unbekanntem RET-Status und RET-negativem Status eine Wirksamkeit im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden konnte [3].

Die Ergebnisse beider Phase-III-Studien bei MTC-Patienten sind jedoch nicht vergleichbar: Während in die Cabozantinib-Studie nur Patienten eingeschlossen wurden mit einem radiologisch dokumentierten Progress über einen Zeitraum von 14 Monaten, wurden in der Vandetanib-Studie auch Patienten ohne Progress eingeschlossen. Zudem war in der Vandetanib-Studie bei radiologisch nachgewiesenem Progress unter Therapie ein Wechsel in den Verum-Arm möglich. In der Cabozantinib-Studie war ein Cross-Over nicht vorgesehen. Diese konzeptionellen Unterschiede, die eine Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse unmöglich machen, zeigen sich auch in der kürzeren Zeit des progressionsfreien Überlebens in Verum- und Placebo-Arm der Cabozantinib-Studie.

Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) wie Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Müdigkeit, Bluthochdruck, Gewichtsabnahme traten bei Cabozantinib bei 16%, 13%, 9%, 8%, 5% der Patienten auf. Zu den seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib zählen Perforationen und Fisteln, hämorrhagische und thromboembolische

Events. Unter Vandetanib wurden Diarrhoen, arterielle Hypertonie, QT-Zeit-Verlängerung, Müdigkeit, Appetitlosigkeit in 11%, 9%, 9%, 6%, 4% der Fälle beobachtet. Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität z.T. erheblich beeinträchtigen, sind jedoch z.T. durch symptomatische Therapien zu lindern. Eine Dosisreduktion von Vandetanib war bei 35% der Patienten, ein Abbruch der Therapie bei 12% erforderlich. Unter Cabozantinib lag die Abbruchrate bei 16%, die Dosisreduktion war bei 79% notwendig [3–5]. Ein sicherer Überlebensvorteil konnte bisher in keiner der beiden Studien nachgewiesen werden.

### ■ Klinische Implikationen

Komplettremissionen oder eine sichere Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte mit keinem der beiden zugelassenen TKI nachgewiesen werden. Darüber hinaus gibt es keine Evidenz dafür, dass ein früher Beginn der Therapie die Effektivität erhöht. Auch in Anbetracht der nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen beider Substanzen wird daher in allen Leitlinienempfehlungen der Beginn einer Therapie mit Vandetanib oder Cabozantinib erst bei hoher Tumorlast und progredienter sowie ausgeprägt symptomatischer Erkrankung empfohlen, wenn lokale Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind. Da ein Großteil der Patienten auch im Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung nur langsam progredient ist und eine kaum eingeschränkte Lebensqualität aufweisen, ist der alleinige Nachweis der Metastasierung keine Therapieindikation, ebenso wenig der alleinige Nachweis erhöhter Tumormarker Calcitonin und CEA.

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Wachstumsdynamik beim fortgeschrittenen MTC ist die Calcitonin- und CEA-Verdopplungszeit. Patienten mit einer Calcitonin-Verdopplungszeit von mehr als 1 Jahr haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 95% und ein 73%-iges rezidiv-

freies 5-Jahres-Überleben, während Patienten mit einer Calcitonin-Verdopplungszeit von <1 Jahr nur noch eine 10-Jahres-Überlebensrate von 18% aufweisen und ein 20%-iges rezidivfreies 5-Jahres-Überleben [6].

Liegt eine Calcitonin- und/oder CEA-Verdopplungszeit <1 Jahr vor, sowie deutliches Wachstum von Metastasen (mehr als 20% Progress nach RECIST-Kriterien) oder Auftreten von neuen Metastasen, so ist die Indikation zur systemischen Therapie mit Vandetanib oder Cabozantinib gegeben. Auch konservativ nicht zu beherrschende Schmerzen und therapieresistente Durchfälle können im Einzelfall die Indikation zur TKI-Therapie unterstützen.

Vor Therapiebeginn mit Vandetanib muss der Patient

- ein EKG erhalten (Kontraindikation QTc >480 ms),
- der Blutdruck gut eingestellt sein (140/90 mmHg),
- die Elektrolyte und TSH im Normbereich liegen und
- der Patient über die Risiken aufgeklärt worden sein.

Die Standarddosierung beträgt 300 mg Vandetanib pro Tag unabhängig von den Mahlzeiten zu ungefähr derselben Tageszeit; bei schweren Nebenwirkungen (z.B. bei Ansteigen von QTc unter Therapie auf >500 ms) oder schwerer Niereninsuffizienz (ECC <30 ml/min) empfehlen wir eine Dosis-Reduktion oder Therapiepause.

Unter Therapie sollten das EKG anfänglich nach 1, 3, 6 Wochen, später alle 3 Monate überprüft werden, ebenso die Elektrolyte (insbesondere Kalium), die Schilddrüsenhormone (fT<sub>4</sub>, TSH), Leber- und Nierenwerte (GOT, GPT, GGT, Creatinin). Da die Neigung zur Hypertonie besteht, sollte der Blutdruck kontrolliert und ggf. die antihypertensive Medikation angepasst werden. Die Haut ist vor Sonnenexposition zu schützen (Kleidung, Sonnenschutzcreme). Die Gabe von QT-Zeit-verlängernden Medikamenten wie Gyrasehemmern,

Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, psychotrope Substanzen sollte vermieden werden. Da Vandetanib wie viele andere TKI über das hepatische Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird (Halbwertszeit 19 Tage), ist auf eine Begleitmedikation mit Induktion von CYP3A4 wie Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder CYP3A4-Inhibitoren wie Amiodaron, Verapamil, Makrolidantibiotika, Proteinaseinhibitoren, Itrakonazol sowie konkurrierende CYP3A4-Substrate wie Statine oder Kaliumkanalblocker zu achten [3, 7].

Vor Therapiebeginn mit Cabozantinib

- sollte eine schwere Niereninsuffizienz (CCL <30 ml/min) oder Lebererkrankung (Bilirubin-erhöhung um mehr als das 1,5-fache der oberen Normgrenze) ausgeschlossen werden.

Es gibt Kapseln zu 80 mg und 20 mg. Die in der Zulassungsstudie eingesetzte Startdosis beträgt 140 mg/d Cabozantinib 1× täglich 1–2 Std. vor der Mahlzeit. Dabei handelt es sich allerdings um die Höchstdosis, die bei der überwiegenden Zahl der Patienten eine Dosisreduktion erforderte. Da der Abbau von Cabozantinib wie Vandetanib über das hepatische Cytochrom CYP3A4 erfolgt (siehe oben), sollten Medikamente, die Inhibitoren von CYP3A4 sind, vermieden werden, beziehungsweise die Cabozantinib-Dosis angepasst werden (Reduktion in 40-mg-Schritten von 140 mg auf 60 mg). Das gleiche gilt für die CYP3A4-Induktoren, Dosisanpassung durch Erhöhung von Cabozantinib um 40 mg auf maximal 180 mg.

- Unter Therapie sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild, die Nieren- (ECC, Eiweiß im Urin) und Leberwerte (GOT, GPT, AP, Bilirubin) kontrolliert werden [3].

Es gibt keine Studien, die die Effektivität von Vandetanib und Cabozantinib direkt miteinander vergleichen

und es ist auch nicht davon auszugehen, dass es diese Studien geben wird. Daher muss anhand von Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG- und Laborergebnissen, Vorerkrankungen, Begleitmedikation, sowie Tumorcharakteristika entschieden werden, welches Medikament im individuellen Fall bevorzugt eingesetzt wird. Ist ein Patient kein guter Kandidat für Vandetanib oder Cabozantinib, bzw. zeigt sich im Verlauf ein signifikanter Progress, sollte der Einschluss in eine klinische Studie angestrebt werden oder andere TKI eingesetzt werden, die in Phase-II-Studien Effektivität beim MTC gezeigt haben und aufgrund ihrer Zulassung bei anderen Tumorentitäten im individuellen Heilversuch eingesetzt werden können (bspw. Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib) [8–10]. Welche Behandlungsstrategie für den individuellen Patienten die erfolgversprechendste ist, sollte dabei in einem interdisziplinären Team, optimalerweise im Rahmen interdisziplinärer Tumorboards, diskutiert werden. Es empfiehlt sich daher dringend, zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC Kontakt mit spezialisierten Zentren aufzunehmen.

### Literatur

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612
2. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al. 2012 European Thyroid Association Guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid Journal* 2012; 1: 5–14
3. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C. Medullary Thyroid Cancer in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: To Treat or Not to Treat-And with Which Drug-Those Are the Questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; jc20142811
4. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134–141
5. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639–3646
6. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 534–542
7. Grande E, Kreissl MC, Filetti S et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Adv Ther* 2013; 30: 945–966
8. Bible KC, Suman VJ, Molina JR et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1687–1693
9. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT et al. Phase II clinical trial of sorafenib in

metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2323–2330

10. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5260–5268

### Korrespondenz:

Prof. Dr. Christine Spitzweg  
Medizinische Klinik und Poliklinik II,  
Klinikum der Universität München –  
Campus Großhadern  
Christine.Spitzweg@med.uni-muenchen.de

### Interessenkonflikte:

FR und MF haben Honorare (Advisory Board Meeting) von AstraZeneca und Sobi erhalten. DF hat Honorare (Vorträge und Advisory Board) von AstraZeneca, Bayer, Genzyme, Ipsen, Novartis, Sanofi und Sobi erhalten. KFR und SM haben Honorare (Advisory Board Meeting) von Sobi erhalten. ML hat Honorare von AstraZeneca, Asuragen, Bayer, Eisai, Genzyme, Sobi, und Sanofi erhalten. MCK hat Honorare (Advisory Boards und Vorträge) von den Firmen AstraZeneca, Sobi, Bayer, Sanofi und Genzyme erhalten. TM hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Baxter, Sobi, Novartis, INOMED und Sanofi erhalten. JR hat Honorare für Vorträge und ein Advisory Board Meeting von AstraZeneca erhalten. MS hat Honorare (Vorträge, Advisory Board Meeting) von den Firmen AstraZeneca, Sobi, Novartis, Ipsen erhalten. CS hat Honorare (Vorträge, Advisory Board) von AstraZeneca, Sobi, Bayer, Ipsen, Novartis und Pfizer erhalten. VT hat Honorar (Advisory Board Meeting) von AstraZeneca erhalten.

# Metopiron® – neu zugelassen zur medikamentösen Therapie des endogenen Cushing-Syndroms und zur Diagnostik

Metopiron® (Metyrapon, 250 mg Weichkapsel) wurde im Juli 2014 vom BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) zugelassen und ist seit Dezember 2014 auf dem deutschen Markt erhältlich.

Das Arzneimittel enthält als Wirkstoff den Steroidgenese-Inhibitor Metyrapon. Dieser übt einen inhibitorischen Effekt auf die 11 $\beta$ -Hydroxylase aus und blockiert somit den letzten Schritt der Cortisol-synthese in der Nebennierenrinde. Metyrapon ist für folgende Indikationen und Einsatzbereiche zugelassen [1]:

- Therapie des endogenen Cushing-Syndroms
- Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms
- Anwendung als Diagnosetest bei Verdacht auf eine ACTH-Insuffizienz

## Metyrapon zur medikamentösen Therapie des endogenen Cushing-Syndroms

Metyrapon kann zur Therapie aller Unterformen des Cushing-Syndroms eingesetzt werden [1]:

- Morbus Cushing
- ektope ACTH-Sekretion
- Nebennierenadenom
- Nebennierenrindenzonkarzinom (für diese Indikation ist auch speziell Mitotan<sup>1</sup> zugelassen)

Bei den meisten Formen des Cushing-Syndroms ist eine Operation die Therapie der ersten Wahl. Dennoch gibt es Patienten mit hypophysärem, ektopem oder adrenalem Cushing-Syndrom,

- bei denen eine Operation nicht durchführbar ist,
- welche keine Operation wünschen,

- die auf eine Operation nicht vollständig ansprechen oder
- bei denen sich ein Rezidiv entwickelt.

Für diese Fälle steht seit Kurzem Metyrapon als medikamentöse Therapieoption zur Verfügung. Metyrapon kann sowohl in der Langzeit- als auch der Kurzzeittherapie angewendet werden. Weitere mögliche Einsatzbereiche von Metyrapon sind daher z. B. auch

- die Normalisierung des Cortisolspiegels in Vorbereitung auf eine Operation oder
- die Behandlung des Patienten im Zeitraum zwischen Strahlentherapie und deren Wirkungseintritt.

## Wirkung und Verträglichkeit

Die Therapie mit Metyrapon zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine Normalisierung des Cortisolspiegels – in der Regel innerhalb weniger Tage – aus und zeigt damit eine schnelle und effektive Verbesserung der Symptome [2]. Eine aktuelle retrospektive Studie zur Metyrapon-Therapie aus UK zeigt, dass bei über 80% der Patienten eine Normalisierung der Cortisolspiegel bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil erreicht werden konnte [3].

Im Rahmen der Anwendung von Metyrapon können Schwindel, Sedierung, Kopfschmerz, Hypotonie, Übelkeit oder Erbrechen als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet werden. In seltenen Fällen können Bauchschmerzen, Hirsutismus, allergische Dermatitis und Nebenniereninsuffizienz auftreten [1].

## Dosierung

Metopiron® ist als Weichkapsel mit je 250 mg Metyrapon erhältlich. Abhängig vom Schweregrad des Hypercortisolismus und der Ursache des Cushing-Syndroms kann die zur Therapie des Cushing-Syndroms eingesetzte Dosis individuell variieren (Tab. 1). Die übliche Erhaltungsdosis liegt zwischen 500 und 6000 mg/Tag (Maximaldosis). Als Startdosis werden 250 bis 750 mg täglich empfohlen. Die Dosisanpassung orientiert sich am durchschnittlichen Plasma-Cortisolspiegel und/oder 24 h-UFC (urine-free cortisol). Die Tagesdosis wird auf 3–4 Einzeldosen verteilt, die Einnahme sollte zusammen mit Milch oder Nahrung erfolgen [1].

## Metyrapon zur Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms

Der Metyrapon-Test ergänzt die aktuell verfügbaren nicht-invasiven Tests, da Metyrapon diagnostisch eingesetzt werden kann, um zwischen einem ektopen ACTH-Syndrom und einem Morbus Cushing zu differenzieren. Sensitivität und Spezifität des Metyrapon-Differenzialdiagnostiktests

Tab. 1 Dosierung: Orientierungswerte nach Verhelst et al. [2].

| Indikation   | mediane Dosis                           |
|--|---|
| Cushing Disease (Morbus Cushing) Kurzzeit-Therapie | 2250 mg / Tag (500–6000 mg / Tag) n=53  |
| Cushing Disease (Morbus Cushing) Langzeit-Therapie | 2000 mg / Tag (500–3000 mg / Tag) n=24  |
| Ektopes ACTH-Syndrom                               | 4000 mg / Tag (1000–6000 mg / Tag) n=18 |
| Nebennierenrinden-Tumor                            | 1750 mg/Tag (750–6000 mg / Tag) n=10    |

<sup>1</sup>Lysodren®, HRA Pharma Deutschland GmbH, Bochum

ist vergleichbar mit dem 4-tägigen Dexamethason-Hemmtest. Die gemeinsame Anwendung beider Tests erhöht die diagnostische Genauigkeit für Morbus Cushing auf 89% [4].

### Metyrapon als Diagnosetest bei Verdacht auf eine ACTH-Insuffizienz

Weiteren Nutzen findet Metyrapon als ACTH-Test zur Diagnose einer ACTH-Insuffizienz. Dieser Diagnosetest überprüft die Leistung der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Achse auf physiologische Weise. Der Metyrapon-Test stellt neben dem Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) eine verlässliche Testung des hypophysären ACTH-Mangels dar und kann auch angewendet werden, wenn der IHT kontraindiziert ist [4].

### Fazit

Metyrapon schließt bestehende Lücken im klinischen Bedarf sowohl in diagnostischem als auch therapeutischem Kontext.

### Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Metyrapon wurde in den folgenden 3 retrospektiven Studien untersucht (Tab.2).

Alle 3 Studien zeichnen sich durch eine große Patientenzahl aus und zeigen, dass bei der Mehrheit der Patienten eine Normalisierung der Cortisolspiegel erzielt werden konnte. Nebenwirkungen traten nur selten auf und waren vertretbar [2, 3, 5]. Verhelst et al. fassen zusammen: "In our experience metyrapone remains a most useful agent for controlling cortisol levels in the management of Cushing's syndrome of all types" [2]. 2015 startet HRA Pharma eine prospektive Phase-III/IV-Studie mit dem Fokus auf Wirksamkeit und Sicherheit. Das Hauptziel dieser Studie ist die Wirkung von Metyrapon in Bezug auf die Normalisierung der Cortisolspiegel (UFC) nach 3 Monaten bei Patienten mit Cushing-Syndrom zu beurteilen. Es ist geplant, 70 Patienten in Europa und den USA ein-

zuschließen. Die Studienleitung wird von Dr. Lynnette Niemann (NIH, Bethesda, USA) übernommen. Die Ergebnisse liegen voraussichtlich im 1. Quartal 2018 vor.

*Dr. Miriam Neuenfeldt (Medical Advisor, HRA Pharma Deutschland GmbH)*

### Literatur

1. Fachinformation Metopiron® (Stand 07/2014)
2. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 169–178
3. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O et al. Effectiveness of metyrapone in 195 patients with Cushing's syndrome. *Endocrine Abstracts* 2014; 34: OC6.5
4. Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, Nieman LK, Cutler GB Jr. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropic-dependent Cushing syndrome: a comparison. *Ann Intern Med* 1994; 121: 318–327
5. Sharma TS, Sinaii N, Niemann LK. Efficacy and safety of metyrapone in Cushing's syndrome. *ECE congress* 2013; Poster 2013

*Mit freundlicher Unterstützung der HRA Pharma Deutschland GmbH, Bochum.*

**Tab.2** Retrospektive Studien zu Metyrapon.

| Studie   | n   | Zeitraum  |
|--|-----|-----------|
| "Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's Syndrome" [2] | 91  | 20 Jahre  |
| "Efficacy and safety of metyrapone in Cushing's syndrome" (NIH) [5]  | 93  | 1982–2012 |
| "Effectiveness of metyrapone in 195 patients with Cushing's syndrome" [3]  | 195 | 1997–2013 |

### HRA Pharma

HRA Pharma ist ein europäisches pharmazeutisches Unternehmen, das sich für Produkte und unterstützende Services in Nischen der Frauenheilkunde und Endokrinologie einsetzt und sie weltweit zur Verfügung stellt. Der deutsche Sitz befindet sich in Bochum. Infomaterialien können jederzeit gerne bei HRA Pharma angefordert werden.

## Schwangerschafts-Diabetes im Griff



B. Snowden,  
U. Schäfer-Graf  
128 Seiten, Stuttgart:  
TRIAS Verlag; 2014.  
27,90 € (broschiert)  
ISBN 978-3-8304-6854-7

Was wünscht sich eine Schwangere nach der Diagnosestellung Schwangerschafts-Diabetes mehr als die Bestätigung, dass das normale Leben nicht zu Ende ist? Dieses Buch versucht, sie dabei zu unterstützen, die Normalität –

vielleicht auf einem etwas anderen Niveau wiederzufinden. Das Buch besteht aus 2 Teilen:

1. Schwangerschaftsdiabetes: Theoretisches und Praktisches,
2. Rezepte unter der Maxime: Genussvoll durch den Tag – ohne den Blutzuckerspiegel zu belasten.

Was kann einer Schwangeren mit einem unerwarteten Problem, wie mit der Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes, Besseres passieren als eine Hilfe für den Alltag zu erhalten, die für ein bislang unbekanntes Problem eine pragmatische Lösung anbietet – ganz ohne Drohfinger, sondern positiv motivierend.

Angesichts der Tatsache, dass der Schwangerschaftsdiabetes seit Einfüh-

rung des Blutzucker-Screenings wenigstens 5% der Schwangeren betrifft, hat dieses Buch, das als Basislektüre zu empfehlen ist, eine gute Chance, sich dank hoher Qualität wohlbegründet einen festen Platz in der Küche der Schwangeren zu erobern – u.U. auch derjenigen ohne Stoffwechselprobleme. Aber auch die beratenden Personen – Ärzte, Schwestern, Hebammen oder Ernährungsberaterinnen können von der Lektüre dieses Buchs profitieren.

Eigentlich fehlt nur noch die elektronische Version oder wenigstens der Einkaufszettel für das Smartphone – ein Tipp für die 2. Auflage.

*Prof. Dr. med. Klaus Vetter, Berlin*

## Nachschlagewerk

### Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis



C. Keck (Hrsg.)  
354 Seiten, Stuttgart:  
Thieme Verlag; 2013.  
149,99 € (gebunden)  
ISBN 978-3-13-171671-2

Zu den häufigsten Gründen, die Frauen dazu veranlassen ihren Gynäkologen aufzusuchen, zählt heute die Problematik des unerfüllten Kinderwunsches. Somit spielt dieses Thema in der täglichen Praxis des Gynäkologen eine bedeutende Rolle. Die klinische Ausbildung im Rahmen der Facharztausbildung weist demgegenüber leider nach wie vor große Mängel auf. Fundierte Kenntnisse fehlen, da dieser Fachbereich an vielen Kliniken primär nicht vertreten ist. Selbst an deutschen Universitätskliniken ist er aus dem Portfolio der Ausbildungsmöglichkeiten nahezu verschwunden.

Demgegenüber existieren heute bundesweit mehr als 100 spezialisierte reproduktionsmedizinische Zentren, an die sich betroffene Paare direkt oder indirekt nach Zuweisung wenden können. Der niedergelassene Frauenarzt ist allerdings in den meisten Fällen betroffener Paare nach wie vor der primäre Ansprechpartner, wenn es mit dem „schwanger werden nicht klappt“.

Ziel des Werkes ist es, einen möglichst praxisorientierten Beitrag zur Weiterbildung zu leisten und Antworten auf die Fragen nach den in der gynäkologischen Praxis durchführbaren diagnostischen und therapeutischen Schritten zu geben. Dies gelingt in Form einer systematischen Übersicht über Diagnostik und Therapie des unerfüllten Kinderwunsches, die den Schwerpunkt auf die Darstellung der Möglichkeiten einer allgemein-gynäkologischen Praxis legt.

So gliedert sich das Buch in 4 Abschnitte:

Im 1. Abschnitt, den „Grundlagen“, wird ausführlich auf die epidemiologischen Hintergründe sowie die natürliche Fertilität und deren Beeinflussung durch Lebensstilfaktoren eingegangen.

Im 2. Teil wird der umfangreiche Katalog diagnostischer Möglichkeiten in der gynäkologischen Praxis erörtert.

Der 3. Teil beschäftigt sich ausführlich mit allen Therapieoptionen, die in der gynäkologischen Praxis möglich sind. Das Spektrum reicht von der Beeinflussung von Zyklusstörungen, der ovariellen Stimulation mit Clomifen und Gonadotropinen bis zur Therapie der Endometriose bei Kinderwunsch. Doch wann wird es sinnvoll primär in ein reproduktionsmedizinisches Zentrum zu überweisen? Letztendlich sollte der niedergelassene Gynäkologe daher auch über die therapeutischen Möglichkeiten des spezialisierten Reproduktionsmediziners informiert sein.

So geht der 4. Teil des Buches („Weiterführende Behandlungsmaßnahmen“) auf alle Optionen der modernen Reproduktionsmedizin ein. Aber auch wichtige Randthemen wie Fertilitätsprophylaxe, Psychologie oder juristische Aspekte werden erörtert. Ein Anhang mit konkreten Empfehlungen für die Hormonanalytik in der Praxis und Stimulationsprotokollen rundet das Gesamtkonzept des Werkes ab.

Dem Herausgeber bzw. den Autoren ist eine hervorragend übersichtliche Konzeption des Themas – nicht zuletzt durch die großzügige grafische Aufarbeitung – gelungen. Für zukünftige Auflagen des Buches wäre eine synoptische Darstellung in Form eines Stufenkonzeptes bzw. eines Diagnostik- und Therapiealgorithmus für ein rasch umsetzbares Vorgehen in der Praxis wünschenswert. Auch durch die Integration von Fallbeispielen könnte das Werk eine noch größere Praxisnähe erhalten.

Zusammenfassend deckt das Buch neben den theoretischen Grundlagen alle praxisrelevanten Themen der Kinderwunschbehandlung ab. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Möglichkeiten des niedergelassenen Gynäkologen. Es handelt sich insgesamt um ein empfehlenswertes, hervorragend gegliedertes Werk, das das komplexe Fachgebiet der Kinderwunschbehandlung einheitlich und übersichtlich präsentiert.

*PD Dr. med. Sören von Otte, Kiel*