

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

**Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines:
Pheochromocytoma and Paraganglioma**

Gasser RW

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (1), 25-27*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Kurzfassung der Endocrine Society Clinical Practice Guidelines Pheochromocytoma and Paraganglioma

R. W. Gasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Department für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

■ Einleitung

Die Endocrine Society veröffentlichte im Juni 2014 eine aktuelle klinische Praxisleitlinie für das Management bei Patienten mit der Diagnose Phäochromozytom oder Paragangliom (PPGL) [1]. Das Ziel dieser Leitlinie ist die evidenzbasierte Versorgung dieser Patienten betreffend Diagnose, Therapie und Langzeitüberwachung.

Eine Task Force erarbeitete evidenzbasierte Empfehlungen entsprechend dem GRADE- („Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation“-) System [2]. Dabei wird die Stärke der jeweiligen Empfehlung (1: stark, 2: schwach) und die Qualität der Evidenz in 4 Stufen (+ sehr niedrig, ++ niedrig, +++ moderat, ++++ hoch) zum Ausdruck gebracht.

Die Guidelines behandeln 6 Fragestellungen bei PPGL-Patienten:

- Biochemische Abklärung
- Bildgebung
- Genetische Abklärung
- Perioperatives medizinisches Management
- Chirurgie
- Personalisiertes Patientenmanagement

Vorangestellt werden die aktuellen Definitionen von Phäochromozytom und Paragangliom sowie die Prävalenz und klinische Bedeutung dieser Erkrankungen. Der wichtigste Schritt ist es, bei einem Patienten die Möglichkeit eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms in Betracht zu ziehen. Im Vordergrund stehen typische Symptome wie starker Kopfschmerz, starkes Schwitzen, Tachykardie und Hypertonie, vor allem bei anfallsweisem Auftreten. Es sind jedoch verschiedene weitere klinische Hinweise, die eine Abklärung auf ein PPGL nahelegen (Details siehe [1], Tabellen 1–3), zu beachten.

■ Biochemische Untersuchungen zur Diagnose eines Phäochromozytoms und Paraganglioms

Als erster biochemischer Test auf ein PPGL wird die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine oder der fraktionierten Harn-Metanephrine empfohlen (1++++) [3]. Die Bestimmung der Harn-Metanephrine soll im 24-h-Harn unter gleichzeitiger Messung des Harn-Kreatinins zur Beurteilung der Harnsammelgenauigkeit erfolgen. Als Messmethode für Metanephrine wird die Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischen oder elektrochemischen Bestimmungsmethoden empfohlen (2++).

Präanalytik

Die Blutabnahme für Plasma-Metanephrine soll in liegender Position (30 Minuten Liegen) erfolgen und auch die Referenzwerte müssen im Liegen erhoben worden sein (2++). Eine Bestimmung der Plasma-Metanephrine beim sitzenden Patienten (z. B. aus organisatorischen Gründen) ergibt höhere Werte, unter Umständen auch falsch positive Ergebnisse. In diesem Fall muss die Bestimmung im Liegen wiederholt werden oder eine Bestimmung der Harn-Metanephrine erfolgen.

Interpretation und Follow-up

Alle Patienten mit positivem Testergebnis sollen adäquat dem Ausmaß der Befunderhöhung und der klinischen Präsentation entsprechend weiter abgeklärt werden (1++). Ein Problem sind grenzwertig erhöhte Werte für Plasma-Metanephrine: Auch hier wird eine Wiederholung der Bestimmung im Liegen empfohlen. Bei anhaltend erhöhtem Plasma-Normetanephrin kann ein Clonidin-Suppressionstest zur weiteren Abklärung durchgeführt werden (zur detaillierten Testanleitung siehe [1], Tabelle 6). Weitere Alternativen im Follow-up sind die Bestimmung der fraktionierten Harn-Metanephrine oder des Chromogranins A [4]. Bei grenzwertig erhöhten Metanephrinwerten und geringer Tumorstärke ist auch ein „Wait and retest“-Vorgehen vertretbar.

Gewisse Medikamente können falsch erhöhte Messwerte für Metanephrin oder Normetanephrin bewirken: Acetaminophen, Labetalol, Sotalol, α -Methyldopa, trizyklische Antidepressiva, Buspiron, Phenoxybenzamin, MAO-Hemmer, Sympathomimetika, Kokain, Sulphasalazin und Levodopa (Details siehe [1], Tabelle 7).

■ Bildgebung

Bildgebende Untersuchungen zur Lokalisation eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms sollen bei gesicherter biochemischer Diagnose initiiert werden (1++). Im Rahmen der Bildgebung muss auch das Vorliegen biochemisch negativer PPGLs in Betracht gezogen werden.

Als erste bildgebende Methode empfehlen die Guidelines eher eine Computertomographie (CT) als eine Magnetresonanztomographie („magnetic resonance imaging“ [MRI]) wegen der exzellenten Darstellung von Thorax, Abdomen und Becken (2+++). Bei Verwendung nichtionischer Kontrastmittel ist eine adrenerge Rezeptorblockade nicht notwendig. Eine Bildgebung mittels MRI wird in folgenden Situationen empfohlen: metastasierende PPGLs, Paragangliome von Schädelbasis und Hals, Vorliegen chirurgischer Clips, die Artefakte im CT verursachen, Kontrastmittelallergie, Patienten, bei de-

nen die Strahlenbelastung gering gehalten werden soll (1+++). Ein MRI darf nicht angewandt werden bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysma-Clips.

Funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung

Eine ^{123}I -Metajodobenzylguanidin- (MIBG-) Szintigraphie wird empfohlen bei vordiagnostizierten, metastasierenden PPGLs, wenn eine Radiotherapie mit ^{131}I -MIBG vorgesehen ist, sowie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Metastasierung oder bei Rezidivtumoren (2+). Auch bei allen anderen PPGLs kann die ^{123}I -MIBG-Szintigraphie mit unterschiedlicher Sensitivität angewandt werden, allerdings werden keine evidenzbasierten Empfehlungen ausgesprochen. Alternativen zur ^{123}I -MIBG-Szintigraphie sind PET-Untersuchungen mit ^{18}F -Fluorodopamin, ^{18}F -Fluorodihydroxy-Phenylalanin (^{18}F -FDOPA) oder ^{18}F -FDG beim Phäochromozytom; beim Paragangliom oder metastasierten Tumor sind ^{18}F -FDG-PET, ^{18}F -FDOPA oder eine Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung mit ^{111}In -DTPA- („diethylene triamine pentaacetic acid“) Pentetreotid der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie überlegen, dazu erfolgen jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen.

Abschließend wird bei bekannten metastasierten PPGLs ein ^{18}F -FDG-PET/CT-Scanning empfohlen. Dieses ist der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie vorzuziehen (2+++).

■ Genetische Abklärung

Bei allen Patienten mit PPGL sollte eine genetische Untersuchung in Betracht gezogen werden (1+++). Bisher wurden 14 verschiedene PPGL-assoziierte Gene identifiziert: NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB und 7 weitere selten betroffene Gene (Details siehe [1]). Gründe, bei PPGL-Patienten eine genetische Untersuchung in Betracht zu ziehen, sind: (1) Mindestens $\frac{1}{3}$ der Betroffenen hat krankheitsverursachende Keimbahnmutationen, (2) Mutationen im SDHB-Gen führen bei mindestens 40 % der Patienten zur Metastasierung und (3) der Nachweis eines hereditären Syndroms kann zu einer früheren Diagnose und Therapie bei Angehörigen führen. Die Empfehlung, eine genetische Abklärung bei allen PPGL-Patienten in Betracht zu ziehen, heißt nicht, diese auch bei jedem Patienten durchzuführen. Es wird ein klinisch orientierter Algorithmus für Prioritäten zur genetischen Untersuchung bei PPGL-Patienten mit vermuteter Keimbahnmutation empfohlen (1+++).

Dieser Algorithmus (Details siehe [1], Abbildung 1) enthält differenzierte Empfehlungen für eine genetische Abklärung bei (a) Vorliegen eines Syndroms (z. B. von-Hippel-Lindau-Syndrom), (b) metastasierten Tumoren, (c) nicht metastasierten Schädelbasis- und Halstumoren, (d) nicht metastasierten extraadrenalen Tumoren und (e) nicht metastasierten adrenalen Tumoren. Falls kein (familiäres) Syndrom oder metastasierender Tumor vorliegt, kann die Priorität für eine genetische Untersuchung individuell beurteilt werden. Patienten < 45 Jahre haben ein 5-fach größeres Risiko für eine Mutation als Patienten > 45 Jahre [5]. Kinder mit PPGL haben eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Keimbahnmutation und sollten immer genetisch abgeklärt werden.

Es wird festgehalten, dass derzeit keine Evidenz für eine wahllose genetische Untersuchung besteht, sondern dass eine

selektive Abklärung gemäß dem Risiko für eine entsprechende Mutation erfolgen soll.

Patienten mit Paragangliom sollten auf eine SDH-Mutation untersucht werden und bei Metastasierung jedenfalls auf SDHB (2+++).

Genetische Untersuchungen bei PPGLs sollten im Rahmen des verfügbaren Gesundheitssystems erfolgen, eine Beratung sollte vor und nach dem Test zur Verfügung stehen und die Untersuchungen sollten nur in akkreditierten Labors durchgeführt werden.

■ Perioperatives medizinisches Management

Alle Patienten mit einem hormonaktiven PPGL sollten eine präoperative medikamentöse Blockade zur Vermeidung perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen erhalten (1++). Dabei ist die Gabe von α -adrenergen Rezeptorblockern erste Wahl (2++). Es können der unselektive α -Blocker Phenoxybenzamin oder der α_1 -selektive Blocker Doxazosin gegeben werden. Doxazosin erwies sich in retrospektiven Studien als effektiver und mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Die α -Blocker-Therapie muss 10–14 Tage vor der Operation begonnen werden. Kalziumkanalblocker können bei Patienten unter α -Blockade zusätzlich verabreicht werden. Die präoperative Gabe von β -adrenergen Rezeptorblockern ist zur Behandlung einer Tachykardie indiziert, jedoch nur zusätzlich nach der Verabreichung von α -Blockern (Details zur Therapie siehe [1], Tabelle 9). Labetalol mit der stärker β - als α -blockierenden Wirkung soll nicht als initiale Therapie gegeben werden. Metyrosin kann in Kombination mit α -Blockern gegeben werden. Präoperativ sollten auch eine natriumreiche Ernährung und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr eingehalten werden, um das Katecholamin-bedingte Volumsdefizit aufzufüllen und damit eine schwere postoperative Hypotonie zu vermeiden. Als präoperatives Therapieziel gilt ein Blutdruck von < 130/80 mmHg und eine Herzfrequenz von 60–70 Schlägen/Min. im Sitzen.

Ein Monitoring von Blutdruck, Herzfrequenz und Blutglukose mit entsprechender Therapieadaptation wird in der unmittelbaren postoperativen Periode empfohlen (1++). Potenzielle postoperative Komplikationen sind: Hypertonie, Hypotonie, Hypoglykämie und Nebenniereninsuffizienz.

Die Bestimmung der Plasma- oder Harn-Metanephrine sollte im Follow-up zur Erkennung einer persistierenden Erkrankung erfolgen, eine lebenslange jährliche biochemische Kontrolle zur Erkennung eines Rezidivs oder einer Metastasierung wird empfohlen (2++). Um eine erfolgreiche Tumoresektion zu dokumentieren, wird die erste biochemische Kontrolle 2–4 Wochen nach der Operation empfohlen.

■ Chirurgie

Eine minimalinvasive (laparoskopische) Adrenalectomie wird für die meisten Phäochromozytome empfohlen (1++). Eine offene Resektion wird für große (> 6 cm) oder invasive Phäochromozytome empfohlen (1+); weiters wird auch für Para-

gangliome eine offene Resektion empfohlen, wobei jedoch eine laparoskopische Operation bei kleinen nichtinvasiven Paragangliomen möglich ist (2+).

Es gibt 2 etablierte laparoskopische Zugangswege für eine Resektion eines Phäochromozytoms: lateral transabdominal/transperitoneal oder posterior retroperitoneal. Über den angewandten Zugangsweg muss individuell entschieden werden.

Eine partielle Adrenalectomie ist bei ausgewählten Patienten möglich, z. B. bei jenen mit hereditärem Phäochromozytom und kleinen Tumoren, die schon einer kontralateralen kompletten Adrenalectomie unterzogen wurden, um eine Nebeniereninsuffizienz zu vermeiden (2+).

■ Personalisiertes Management

In Anbetracht der verschiedenen Genotyp-Phänotyp-Präsentationen hereditärer PPGLs wird eine personalisierte Vorgehensweise für das Patientenmanagement (Labor, Bildgebung, Chirurgie und Follow-up) empfohlen (nicht graduierte Empfehlung). Es werden zahlreiche detaillierte Angaben zur differenzierten klinischen Präsentation der PPGLs aufgelistet. Plasma-Methoxytyramin ist ein möglicher Marker für metastasierende PPGLs, die Dopamin produzieren [6].

Ein Entscheidungsalgorithmus für die funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung im Rahmen einer individuellen personalisierten Tumorklassifikation wird vorgestellt (Details siehe [1], Abbildung 2). Folgende Lokalisierungsmethoden werden für differenzierte klinische Konstellationen angeführt: ¹⁸F-DOPA-PET, ¹¹¹In-Pentetreotid-Szintigraphie, ¹²³I-MIBG-Szintigraphie und ¹⁸F-FDG-PET.

Das chirurgische Vorgehen sollte in personalisierter Weise erfolgen.

Alle Mutationsträger mit PPGL sollten jährlich biochemisch kontrolliert werden. Eine periodische Bildgebung mittels MRI sollte erfolgen, auch um biochemisch stumme Tumoren zu erfassen. Zur Vermeidung ionisierender Strahlung sollten CT und nuklearmedizinische Bildgebung nur zur weiteren Charakterisierung nachgewiesener Tumoren eingesetzt werden.

Abschließend wird empfohlen, Patienten mit Phäochromozytom oder Paragangliom im multidisziplinären Teamwork abzuklären und zu behandeln. Dies sollte an Zentren mit entsprechender Expertise erfolgen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Bei klinischem Verdacht auf ein Phäochromozytom oder Paragangliom (PPGL) wird initial eine Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine oder der fraktionierten 24-h-Harn-Metanephrine empfohlen, wobei eine entsprechende Präanalytik zu beachten ist. Bei positivem biochemischem Befund sollte eine Computertomographie als erste bildgebende Untersuchung zur Tumorklassifikation erfolgen, alternativ ist auch eine Magnetresonanzbildgebung (MRI) möglich. Für eine funktionelle Abklärung werden je nach individueller klinischer Situation folgende nuklearmedizinische Methoden empfohlen: ¹⁸F-DOPA-PET, ¹¹¹In-Pentetreotid-Szintigraphie, ¹²³I-MIBG-Szintigraphie und ¹⁸F-FDG-PET. Eine genetische Abklärung sollte bei allen PPGL-Patienten in Betracht gezogen und dann gegebenenfalls in individualisierter Weise durchgeführt werden. Beim Paragangliom sollte eine Untersuchung auf eine SDH-Mutation erfolgen. Präoperativ ist bei funktionellen PPGLs eine medikamentöse Blockade mit einem α -adrenergen Rezeptorblocker notwendig. Eine natriumreiche Ernährung und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollen präoperativ eingehalten werden. Die meisten Phäochromozytome sollten minimalinvasiv (laparoskopisch) reseziert werden, während für die meisten Paragangliome eine offene Resektion empfohlen wird. In speziellen Fällen kann eine partielle Adrenalectomie beim Phäochromozytom durchgeführt werden. Die Patienten sollten ein lebenslanges biochemisches und bildgebendes Follow-up erhalten. Ein personalisiertes, patientenorientiertes Management sollte in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden, um eine bestmögliche Therapieeffizienz zu gewährleisten.

Literatur:

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–42.
2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
3. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is the best? *JAMA* 2002; 287: 1427–34.
4. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF Jr, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 91–5.
5. Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6378–85.
6. Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiß M, et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 2013; 50: 147–55.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. i.R. Dr. Rudolf Wolfgang Gasser
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Department für Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung