

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

News-Screen

Vila G

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (2), 35-36*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

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

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

News-Screen

G. Vila

■ Pharmacological Inhibition of Gut-Derived Serotonin Synthesis Is a Potential Bone Anabolic Treatment for Osteoporosis

Yadav et al. *Nat Med* 2010; 16: 308–12.

Abstract

Osteoporosis is a disease of low bone mass most often caused by an increase in bone resorption that is not sufficiently compensated for by a corresponding increase in bone formation. As gut-derived serotonin (GDS) inhibits bone formation, we asked whether hampering its biosynthesis could treat osteoporosis through an anabolic mechanism (that is, by increasing bone formation). We synthesized and used LP533401, a small molecule inhibitor of tryptophan hydroxylase-1 (Tph-1), the initial enzyme in GDS biosynthesis. Oral administration of this small molecule once daily for up to six weeks acts prophylactically or therapeutically, in a dose-dependent manner, to treat osteoporosis in ovariectomized rodents because of an isolated increase in bone formation. These results provide a proof of principle that inhibiting GDS biosynthesis could become a new anabolic treatment for osteoporosis.

Serotonin ist ein Bioamin, welches von Hirnstammneuronen und enterokromafinen Zellen des Duodenums produziert wird und die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Gehirn-Serotonin ist ein wichtiger Neurotransmitter und beeinflusst hauptsächlich kognitive Funktionen. Das vom Darm sezernierte Serotonin – 95 % des Gesamt-Körperserotonins – wird hauptsächlich von Thrombozyten durch einen spezifischen Transporter aufgenommen. Eine kleine Menge bleibt jedoch in der Blutbahn und könnte daher als Hormon wirken. Erst vor wenigen Jahren konnte gezeigt werden, dass Darm-Serotonin die Osteoblasten-Proliferation und den Knochenaufbau hemmt, jedoch den Knochenabbau nicht beeinflusst. Gerade diese Eigenschaften machen Serotonin zum exzellenten Drug-Target für die Therapie von Osteoporose.

Die Serotonin-Produktion wird im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt vom Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) kontrolliert. Das Isoform TPH1 katalysiert primär die Synthese des Darm-Serotonins. LP533401 ist ein erst vor Kurzem entwickelter TPH-Inhibitor, welcher gezielt die Synthese des Darm-Serotonins hemmt.

In der zitierten Arbeit zeigen Yadav et al., dass die orale Anwendung von LP533401 (1× täglich über 6 Wochen) Mäuse vor durch Ovariectomie verursachtem Knochenverlust schützt. Darüber hinaus führt die Einnahme von LP533401 während der 6.–12. Woche nach der Ovariectomie zu einer Erhöhung der Knochenmasse und wirkt somit therapeutisch. Histomorphometrische Analysen der Wirbelknochen zeigten eine LP533401-induzierte Vermehrung der Osteoblastenzahl und erhöhten Knochenabbau. Die benutzte Dosis verursachte

keine gastrointestinalen Nebenwirkungen, keine Koagulationsstörungen sowie keine Änderungen der Gehirn-Serotoninspiegel.

Relevanz für die Praxis

Der Magen-Darm-Trakt zählt wegen der diffusen neuroendokrinen Zellen der gastroenteralen Mukosa zu den größten endokrinen Organen des Menschen. Das aus dem Darm stammende Serotonin hemmt den Knochenaufbau. Neu entwickelte Hemmer der Serotonin-Synthese im Darm zeigen in Tierstudien eine prophylaktische und therapeutische Wirkung in der Behandlung von Osteoporose. Während die meisten zugelassenen Osteoporosemedikamente den Knochenabbau hemmen, könnte diese Entdeckung zur Entwicklung neuer, den Knochenaufbau fördernder Medikamente beitragen.

■ Recurrence of Hyperprolactinemia After Withdrawal of Dopamine Agonists: Systematic Review and Meta-analysis

Dekkers et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 43–51.

Abstract

Context: *Dopamine agonists are the treatment of choice for prolactinomas and symptomatic idiopathic hyperprolactinemia. However, the optimal treatment strategy and treatment duration is not clear in all details.*

Objective: *The aim of the study was to assess the effect of dopamine agonist withdrawal in patients with idiopathic hyperprolactinemia and prolactinomas.*

Data Sources: *PubMed, the Cochrane Library, the Web of Science, and EMBASE were searched electronically. No restriction was made with respect to language.*

Study Selection: *Studies reporting the proportion of normoprolactinemic patients after withdrawal of dopamine agonist or studies in which this proportion could be calculated were eligible. Both observational studies and clinical trials were eligible. Nineteen studies were included in the meta-analysis, with a total of 743 patients.*

Data Extraction: *Data extraction was performed by two reviewers independently.*

Data Synthesis: *The pooled proportion of patients with persisting normoprolactinemia after dopamine agonist withdrawal was 21 % in a random effects model [95 %-confidence interval (CI): 14–30 %; I² 81 %]. Stratified analysis showed higher proportions of treatment success in idiopathic hyperprolactinemia (32 %; 95 %-CI: 5–80 %), compared with both microprolactinomas (21 %; 95 %-CI: 10–37 %), and macroprolactinomas (16 %; 95 %-CI: 6–36 %). In a random effects meta-regression adjusting for cause of hyperprolactinemia, a longer treatment duration was associated with treatment success ($p = 0.015$), whereas the use of cabergoline showed a trend of effect ($p = 0.07$).*

Conclusions: This meta-analysis showed that hyperprolactinemia will recur after dopamine agonist withdrawal in a considerable proportion of patients. The probability of treatment success was highest when cabergoline was used for at least 2 y.

Dopaminagonisten stellen seit 30 Jahren die Therapie der Wahl bei Prolaktin sezernierenden Hypophysenadenomen und bei der idiopathischen Hyperprolaktinämie dar. Die aktuellen Leitlinien der „Pituitary Society“ empfehlen eine medikamentöse Therapie bei allen Makroprolaktinomen (Tumorgroße ≥ 10 mm) und bei den meisten Mikroprolaktinomen (Tumorgroße < 10 mm). Hauptindikationen zur Behandlung sind Infertilität, Gonadeninsuffizienz, Galaktorrhö, Störungen der pubertären Entwicklung, Tumorwachstum, neurologische Symptome und die Prävention von Osteoporose. Keine Therapie, sondern regelmäßige Kontrollen werden bei Frauen mit normalen Menstrualzyklen empfohlen, sowie bei postmenopausalen Frauen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie oder Mikroprolaktinomen.

Primäre Behandlungsziele sind die klinische Verbesserung, Wiederherstellung der normalen Gonadenfunktion und Fertilität, sowie die Kontrolle bzw. Reduktion der Tumorgroße bei Patientinnen mit Makroprolaktinomen. Wenn diese erreicht sind, stellt sich die Frage, ob und wann die Therapie pausiert werden kann. Zahlreiche Studien haben diesbezüglich jedoch unterschiedliche Ergebnisse gezeigt.

Die im *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publizierte Metaanalyse untersucht anhand einer selektiven Literaturrecherche die Rückfallrate einer Hyperprolaktinämie nach Absetzen der Dopaminagonistherapie bei Patientinnen mit Prolaktinomen und idiopathischer Hyperprolaktinämie. Inkludiert wurden 19 Publikationen mit 743 Patientinnen, bei welchen die Dopaminagonistherapie nach mindestens 3-monatiger Gabe abgesetzt wurde, das Absetzen bei Normoprolaktinämie erfolgte und das Follow-up mindestens 6 Monate dauerte. Primäres Ziel war die Evaluierung der Zahl der Patientinnen mit persistenter Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie. Sekundäres Ziel war die Evaluierung von möglichen Faktoren, welche die Erfolgsrate beeinflussen. Dafür wurden die Daten nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ursache der Hyperprolaktinämie, Wirkstoff und Therapiedauer.

Der Prozentsatz der Patientinnen mit Normoprolaktinämie nach Absetzen der Dopaminagonisten liegt bei 21 % (die Daten aus den Einzelstudien variieren zwischen 0 und 74 %). Die größte Erfolgsrate resultierte aus einer Studie bei Patientinnen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie, welche mit Cabergolin behandelt wurden. Die stratifizierte Analyse zeigte eine persistente Normoprolaktinämie bei 35 % der mit Cabergolin behandelten Patienten und bei 20 % der mit Bromocriptin behandelten Patienten. Die Erfolgsrate war 32 % bei Patientinnen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie, 21 % der Patientinnen mit Mikroprolaktinomen und bei 16 % der Patientinnen mit Makroprolaktinomen. Wenn eine Reduzierung der Tumorgroße um 50 % vor dem Therapieabsetzen erreicht wurde, stieg die Erfolgsrate auf 55 %. Eine Meta-Regressionsanalyse (nach Adjustierung für Ursache der Hyperprolaktinämie) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Therapiedauer und der Erfolgsrate ($p = 0,015$). Die Behandlung mit Cabergolin hatte nur einen positiven Wirkungstrend ($p = 0,07$).

Relevanz für die Praxis

Ein erfolgreiches Absetzen der Dopaminagonistherapie ist nur bei 21 % der Patientinnen möglich. Die Erfolgsrate variiert je nach Ursache der Hyperprolaktinämie, korreliert jedoch immer signifikant mit der Dauer der Dopaminagonistherapie.

Die zitierte Metaanalyse basiert ausschließlich auf dem Serumprolaktin, um das Ergebnis von 743 Patientinnen in 19 unterschiedlichen Studien konsistent zu bewerten. In der täglichen Praxis soll jedoch die Behandlung der Hyperprolaktinämie primär auf die klinische Verbesserung, Wiederherstellung der normalen Gonadenfunktion und Fertilität, sowie die Kontrolle bzw. Reduktion der Tumorgroße abzielen. Diese Parameter stellen den primären Maßstab für die Dosisanpassung sowie das versuchsweise Absetzen der Therapie dar.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Greisa Vila

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: greisa.vila@meduniwien.ac.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 40,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
