

**Aus dem Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie**

**der Universität Würzburg**

**Leiter: Professor Dr. med. Martin Fassnacht**

**Schilddrüsenfunktionsstörungen unter Therapie mit Mitotane**

**Changes of thyroid function in mitotane-treated  
adrenocortical carcinoma patients**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Maria Jasmin Jung**

**aus Freital**

**Würzburg, September 2021**



**Referent:** Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiß  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Andreas Buck  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2022**

**Die Promovendin ist Ärztin**



Für meine Familie

## INHALTSVERZEICHNIS

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Die Nebennieren.....   | 1         |
| 1.2      | Das Nebennierenkarzinom .....  | 3         |
| 1.2.1    | Epidemiologie .....  | 3         |
| 1.2.2    | Klinik .....   | 3         |
| 1.2.3    | Diagnostik .....   | 5         |
| 1.2.4    | Staging.....   | 7         |
| 1.2.5    | Prognose.....  | 8         |
| 1.2.6    | Therapie.....  | 9         |
| 1.2.7    | Medikamentöse Therapiekonzepte .....   | 10        |
| 1.3      | Die Schilddrüse.....   | 16        |
| 1.3.1    | Schilddrüsenhormone .....  | 16        |
| 1.3.2    | Wirkung von Mitotane auf den Schilddrüsenstoffwechsel .....                                | 19        |
| 1.4      | Ziele dieser Dissertation .....  | 20        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden</b> .....   | <b>21</b> |
| 2.1      | Ethikvotum.....  | 21        |
| 2.2      | Register und Biodatenbank des Europäischen Netzwerks für<br>Nebennierentumore „ENSAT“..... | 21        |
| 2.3      | Lysosafe Service und Datenbank .....   | 22        |
| 2.4      | Einschlusskriterien.....   | 22        |
| 2.5      | Datenerhebung .....  | 23        |
| 2.6      | Klassifikation der Schilddrüsenstoffwechseleränderungen .....                              | 24        |
| 2.7      | Statistische Auswertung .....  | 25        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>26</b> |
| 3.1      | Patientencharakteristika .....   | 26        |
| 3.1.1    | Patientenkollektiv ohne Levothyroxin.....  | 30        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 3.1.2      | Patientenkollektiv mit Levothyroxin .....   | 31        |
| 3.2        | Schilddrüsenwerte der Patientengruppe mit Levothyroxin .....                                      | 35        |
| 3.3        | Schilddrüsenwerte der Patientengruppe ohne Levothyroxin .....                                     | 38        |
| 3.4        | Vergleich der beiden Kollektive mit fT4-Erniedrigung mit und ohne Levothyroxin-Substitution ..... | 41        |
| 3.5        | Korrelation von Mitotanespiegel und fT4-Werten .....  | 44        |
| 3.6        | Einfluss von Mitotane auf die Messung der Schilddrüsenhormone in einem In-vitro-Experiment .....  | 46        |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion .....</b>   | <b>47</b> |
| 4.1        | Inzidenz der erniedrigten fT4-Konstellation unter Mitotanetherapie .....                          | 48        |
| 4.2        | Betrachtung der fT4-Werte .....   | 49        |
| 4.3        | Vergleich der Patientenkollektive mit und ohne Levothyroxin .....                                 | 50        |
| 4.4        | Gabe von Levothyroxin bei Patienten mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage ...                     | 50        |
| 4.5        | Einfluss der Mitotaneplasmakonzentration .....  | 51        |
| 4.6        | Einfluss von Mitotane auf die Messung der Schilddrüsenhormone in einem In-vitro-Experiment .....  | 52        |
| 4.7        | Mögliche Ursachen der Entstehung von isoliert erniedrigtem fT4 .....                              | 52        |
| 4.8        | Limitationen .....  | 54        |
| <b>5</b>   | <b>Zusammenfassung .....</b>  | <b>56</b> |
| <b>6</b>   | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>57</b> |
|            | <b>Appendix .....</b>   | <b>63</b> |
| <b>I</b>   | <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>63</b> |
| <b>II</b>  | <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>64</b> |
| <b>III</b> | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>66</b> |
| <b>IV</b>  | <b>Danksagung .....</b>   | <b>67</b> |



# 1 Einleitung

## 1.1 Die Nebennieren

Die paarigen Nebennieren (Glandulae suprarenales) sind endokrine Drüsen, welche kappenartig den beiden Nierenoberpolen aufsitzen. Sie werden von einer bindegewebsartigen Organkapsel umgeben und liegen im retroperitonealen Fettgewebe [1]. Makroskopisch werden die außen liegende gelbliche Nebennierenrinde, welche den Großteil des Organes mit 80 % ausmacht und das sich innen befindliche graurötliche Nebennierenmark unterschieden [2]. Während die Rinde aus mesodermalen Zölomepithel entsteht, entstammen die Zellen des Marks der Neuralleiste und entsprechen einem modifizierten sympathischen Ganglion [3].

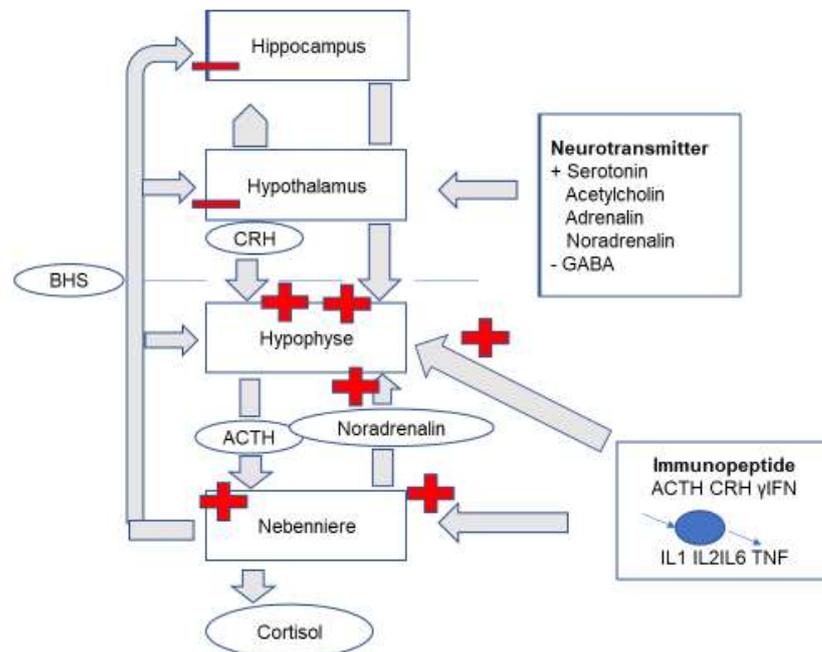
Das Nebennierenmark produziert in den chromaffinen Zellen Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis 80 zu 20 [3]. In der Nebennierenrinde werden verschiedene Steroidhormone gebildet, denen gemeinsam als Ausgangsstoff Cholesterin zugrunde liegt [2]. Mikroskopisch und funktionell kann die Nebennierenrinde in drei Zonen gegliedert werden:

Die außen gelegene Zona glomerulosa ist der Syntheseort der Mineralkortikoide Aldosteron und Desoxykortikosteron, welche eine wichtige Rolle im Kalium- und Natriumhaushalt spielen. Die Aldosteronsekretion wird über den Renin-Angiotensin-Mechanismus reguliert [4, 5].

Die sich daran anschließende Zona fasciculata, welche 70 % des Rindenvolumens ausmacht, bildet Glukokortikoide, die überwiegend den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel beeinflussen und eine antiphlogistische Wirkung besitzen [6].

Die Zona reticularis bildet die innerste Schicht und produziert die Androgene Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion [4].

Die Glukokortikoid- und Androgensekretion unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Dieser wird durch den Regelkreis der hypothalamisch-hypophysären Achse, mit CRH (Corticotropin-releasing Hormon) aus dem Hypothalamus und ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen, reguliert [7]. Der Regelkreislauf wird schematisiert in *Abbildung 1* dargestellt [7].



**Abbildung 1** Schematisierte Regelkreisläufe der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse: +: stimulierende Wirkung; -: hemmende Wirkung; CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon; GABA:  $\gamma$ -Amino-Buttersäure; BBB: Blut-Hirn-Schranke; ACTH: Adrenokortikotropes Hormon; IFN: Interferon; IL: Interleukine; TNF: Tumornekrosefaktor [mod. nach 8]

## **1.2 Das Nebennierenkarzinom**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Das Nebennierenkarzinom ist ein sehr selten auftretender Tumor. In der Bevölkerung werden jährlich nur 0,7 bis 2,0 Fälle pro 1 Million Menschen diagnostiziert [9, 10].

In Deutschland gibt es pro Jahr vermutlich etwa 80 - 120 neu diagnostizierte Erkrankungen [11]. Der Altersgipfel liegt zwischen der vierten und fünften Lebensdekade [10]. Der in einigen Studien zusätzlich beschriebene Altersgipfel in der Kindheit konnte in der Auswertung des deutschen Nebennierenkarzinoms nicht nachgewiesen werden [10, 12]. Frauen sind im Verhältnis 1,5 - 2,5:1 häufiger betroffen als Männer [13]. Als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Nebennierenkarzinoms könnte bei Frauen die Einnahme von Kontrazeptiva bereits vor dem 25. Lebensjahr und bei Männern das Rauchen eine Rolle spielen [14].

Als genetisch prädisponierender Faktor konnten Keimbahnmutationen im Tumorsuppressorprotein 53 (TP53) nachgewiesen werden [15]. In Süd-Brasilien sind Kinder mit einer 12 - 18 mal häufigeren Prävalenz von einem Nebennierenkarzinom betroffen. Ursächlich ist ein dort gehäuftes Auftreten einer Mutation im TP53-Gen [16]. Außerhalb dieser speziellen Population gilt als häufigster genetischer Risikofaktor das Li Fraumeni Syndrom, dem Mutationen ebenfalls im TP53-Gen zugrunde liegen. Weitere seltene Risikofaktoren sind Multiple Endokrine Neoplasie Typ I (MEN 1), Beckwith Wiedemann Syndrom und familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) [17].

### **1.2.2 Klinik**

Nebennierenkarzinome werden gelegentlich als Zufallsbefund im Rahmen einer durchgeführten Computertomographie (CT) entdeckt. Zufallsbefundliche Tumore der Nebenniere allgemein nennt man Nebenniereninzidentalom. Mit zunehmender Größe des Zufallsbefundes nimmt die Wahrscheinlichkeit einer malignen Raumforderung zu. Während bei Tumore kleiner als 4 cm Durchmesser nur 2 % einem Nebennierenkarzinom entsprechen, nimmt dies bei einem Durchmesser von größer als 6 cm auf 25 % zu [18]. Mithilfe nativer CT-Aufnahmen wird durch Messung der Hounsfield Units (HU) zwischen einem benignen Adenom und einem malignen Karzinom unterschieden. Als einziges Benignitätskriterium gelten weniger als 10 HU, bei einer höheren Röntgendichte als 10 HU wird die Läsion als maligne eingestuft [18–21].

In zwei neueren Publikationen wird darauf hingewiesen, dass die Grenze auf 20 HU erhöht werden kann, ohne dass die Spezifität darunter wesentlich leidet [22, 23]. Homogene Raumforderungen, von weniger als 4 cm Durchmesser und weniger als 10 HU gelten als wahrscheinlich gutartig, bedürfen keiner weiteren Bildgebung und werden nur weiterhin regelmäßig kontrolliert. Raumforderungen mit einer höheren Röntgendichte als 10 HU erfordern eine weiterführende Diagnostik mithilfe weiterer bildgebenden Verfahren und Hormondiagnostik [18].

Abgesehen von Zufallsbefunden, unterscheidet sich das klinische Erscheinungsbild zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Nebennierenkarzinomen.

Die hormonell aktiven Karzinome treten mit 50 - 60 % am häufigsten auf [24]. Da die Hormonproduktion einer einzelnen Tumorzelle ineffektiv ist, werden Karzinome oft erst bei einer großen Tumormasse mittels Hormonexzess klinisch auffällig. Meist fallen Patienten durch einen Kortisolexzess, mit den typischen Symptomen eines Cushing-Syndroms, auf. Charakteristisch hierfür ist das Vollmondgesicht, eine Stammfettsucht, Stiernacken, Pergamenthaut und Striae rubrae/ distensae. Typisch sind auch das Auftreten einer Muskelschwäche und einer Hypertonie [7]. Zusätzlich kann eine Androgenüberproduktion bestehen. Diese macht sich bei Frauen durch Hirsutismus, Virilisierung und Zyklusstörungen bemerkbar [7]. Androgenproduzierende Nebennierentumore sind fast immer bösartig. Männer fallen sehr selten durch einen Östrogenexzess mit zunehmender Feminisierung auf [25]. Das Auftreten eines Hyperaldosteronismus, das sogenannte Conn-Syndrom, ist ebenfalls selten. Im Labor zeigt sich die typische Konstellation einer erhöhten Aldosteronproduktion und einem erniedrigten Reninspiegel. Klinisch wirkt sich dies durch einen Hypertonus, der sich medikamentös nicht beeinflussen lässt und eine Hypokaliämie aus [7].

Hormoninaktive Tumore sind mit 20 % seltener und fallen erst durch ihre Größe und Gewicht und den damit verbundenen Schmerzen, einem abdominellen Druckgefühl, Erbrechen oder Schwäche auf [25, 26]. Bei entsprechender Größe ist der Tumor als Raumforderung tastbar [27].

### **1.2.3 Diagnostik**

#### **1.2.3.1 Bildgebung**

Als Bildgebung der Wahl wird die Durchführung einer nativen CT-Untersuchung empfohlen. Wenn nicht sicher zwischen einem benignen und malignen Geschehen unterschieden werden kann, stehen als weitere Möglichkeiten die Durchführung einer CT-Untersuchung mit Kontrastmittel-Washout, Magnetresonanztomographie (MRT) mit chemical shift und die Kombination einer CT mit FDG-PET (18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) zur Verfügung [24]. Ein aktuell noch experimentelles Verfahren ist die bildgebende Darstellung mit Jod-131-Metomidat, welches an die spezifische adrenale 11- $\beta$ -Hydroxylase bindet und so speziell Nebennierenrindentumore markiert [28]. Allerdings kann dieses Verfahren nicht zwischen malignen und benignen Tumoren unterscheiden [29]. Suspekte Befunde sollten immer im Gesamtkontext betrachtet werden und nicht nur in Abhängigkeit von der Bildgebung [24].

#### **1.2.3.2 Hormondiagnostik**

Zur Diagnostik des Nebennierenkarzinoms wird vor weiteren therapeutischen Schritten eine Hormondiagnostik durchgeführt [18]. Im weiteren Verlauf können so die Hormonverläufe als Tumormarker benutzt werden. Zudem ermöglichen sie die Entscheidung ob postoperativ mit einer sekundären Nebennierenrindensinsuffizienz zu rechnen ist, um nach erfolgter Operation eine mögliche Hormonsubstitution durchführen zu können [25, 29].

Die Kortisolhypersekretion ist mit 60 % das häufigste hormonelle Erscheinungsbild [30]. Die Bestimmung des Cortisols nach Einnahme von 1 mg Dexamethason am Vorabend ist der Test der Wahl, um eine autonome Cortisolproduktion zu demonstrieren. Neben dem pathologischen Testergebnis, spielt für eine operative Therapie auch die Manifestation des Cushing Syndrom eine wichtige Rolle in der weiteren Therapieentscheidung [18].

Einen zunehmenden Stellenwert zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Inzidentalomen hat die Steroiddiagnostik mittels massenspektrometrischer Methodik im 24-Stunden-Sammelurin gewonnen. In der ersten derartigen Untersuchung wurden mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie 32 Steroid-Metabolite quantifiziert, welche in der Nebenniere produziert werden.

Durch bioinformatische Methoden konnte die Anzahl der zur Diagnostik erforderlichen Steroide reduziert und dennoch eine Sensitivität und Spezifität von 90 % erhalten werden [31]. Dieses Vorgehen konnte in einer großen prospektiven Studie von Bancos et. al im Jahr 2020 validiert und ein Therapiealgorithmus entwickelt werden, der sowohl Bildgebung als auch Hormondiagnostik anhand des Urinsteroidmetaboloms einbezieht [22].

In einer 2019 erschienenen Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe wurde überprüft, inwiefern eine Unterscheidung zwischen benignem Nebennierenadenom und malignem Nebennierenkarzinom mittels massenspektrometrischer Steroidanalytik im Plasma gelingt. Die Hormone 11-Deoxycorticosteron, Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron, 11-Deoxycortisol, DHEA, DHEAS (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) und Estradiol waren zusammen mit der Information über das Geschlecht ausreichend, um die Diagnose eines Nebennierenkarzinoms mit hoher Wahrscheinlichkeit zu stellen, wobei allerdings eine prospektive Validierung noch aussteht [32].

Als wichtigste Differentialdiagnose des Nebennierenkarzinoms sollte ein Phäochromozytom anhand der Messung der fraktionierten Metanephrine im 24-Stunden-Sammelurin, beziehungsweise des freien Metanephrens und Normetanephrens im Plasma, ausgeschlossen werden, da in der Bildgebung eine sichere Unterscheidung nicht möglich ist [29, 33].

### **1.2.3.3 Histopathologie**

Die histopathologische Begutachtung des verdächtigen Nebennierenbefundes trägt wesentlich zur Einordnung bei. Das zur mikroskopischen Beurteilung am häufigsten verwendete Klassifikationssystem ist der sogenannte Weiss-Score. Als Kriterien für einen malignen Tumor gelten: das Auftreten von Kernatypien, atypische Mitosen, eine Vielzahl an Mitosen (> 5 Mitosen auf 50 Hauptgesichtsfelder bei hoher Vergrößerung), eine Gefäß- und Kapselinvasion, breite fibröse Bänder sowie vermehrte Nekrosen [34]. Die zutreffenden Kriterien werden addiert und bei einer Summe > 3 ist ein maligner Tumor sehr wahrscheinlich [35].

Eine weitere Rolle spielen immunhistochemische Untersuchungen zur Beurteilung des adrenokortikalen Ursprungs. Dazu werden klassischerweise die Marker Inhibin alpha und Melan A herangezogen. Diagnostisch der beste Marker ist SF-1 (Steroidogener Faktor 1) [24].

Der Ki67-Index ist neben dem Tumorstadium und dem Resektionsstatus der entscheidende prognostische Proliferationsmarker, sowohl beim lokalisierten Nebennierenkarzinom [36], als auch in fortgeschrittenen Stadien [37]. Patienten können unter anderem mithilfe des Ki67-Indexes  $> 20\%$  und des R-Status besser in die ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumours) Stadien III und IV zugeteilt werden. Patienten mit einem postoperativen Ki67-Index  $>10\%$  haben ein hohes Rezidivrisiko [24].

Als wichtigste Entscheidung für die weitere Therapieempfehlung und Prognoseabschätzung dient der Resektionsstatus. Aber gerade dieser wird meist von den Pathologen nur ungenau beschrieben [34].

#### **1.2.3.4 Biopsie**

Von einer Biopsie wird standardmäßig abgeraten. Bei dieser ist die Gefahr von Tumorzellverschleppung und die Entstehung von Stichkanalmetastasen zu groß [38]. Das Verfahren eignet sich auch nicht zur sicheren Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren [39, 40]. Vor einer Biopsie muss ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden, da die bei der Biopsie ausgelöste Katecholaminfreisetzung zu einer hypertensiven Krise führen kann [41].

#### **1.2.4 Staging**

Zur Einteilung des Nebennierenkarzinoms existieren verschiedene Klassifikationssysteme. Da diese Einteilungen nur eine geringe prognostische Aussagekraft zum Überleben der Patienten besitzen, entwickelte das European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) 2010 eine neue Klassifikation (*Tabelle 1*) [42]. Das ENSAT Klassifikationssystem hat sich aufgrund der verbesserten Korrelation von Tumorstadium und Überleben weitestgehend durchgesetzt [42, 43]. Als Tumorstadium I und II werden lokalisierte Tumore bezeichnet, welche sich lediglich in ihrer Größe unterscheiden (T1: Tumor  $\leq 5$  cm, T2: Tumor  $> 5$  cm). Stadium III wird definiert über den Nachweis positiver Lymphknoten, eine Infiltration in das Nachbargewebe oder einen venösen Thrombus in der Vena cava inferior bzw. der Vena renalis. Dem Stadium IV werden Tumore mit Fernmetastasen zugeordnet [42].

**Tabelle 1** ENSAT Klassifikationssystem [mod. nach 10]

| <b>Stage</b> | <b>ENSAT 2008</b>                 |
|--------------|-----------------------------------|
| I            | T1, N0, M0                        |
| II           | T2, N0, M0                        |
| III          | T1-T2, N1, M0<br>T3-T4, N0-N1, M0 |
| IV           | T1-T4, N0-N1, M1                  |

### **1.2.5 Prognose**

Als guter prognostischer Vorhersagewert für die 5-Jahresüberlebensrate gilt das ENSAT Tumorstadium [44]. Im Stadium I und II geht man von einer 5-Jahresüberlebensrate von 60 % aus, im Stadium III von 40 %. Im Stadium IV dagegen liegt das mediane Überleben nur noch bei etwa 12 Monaten [24].

Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Tumorlokalisierung (linke Seite vs. rechte Seite) scheinen keinen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit zu haben [25, 45].

Prognostisch ungünstige Faktoren sind eine Tumorgöße > 12 cm, auch nach kompletter Resektion [46], eine Hormonproduktion, insbesondere ein Hypercortisolismus [47], Metastasierung sowie Einblutungen in das Tumorgebiet [30, 45, 48]. Auch der Nachweis histologischer und immunhistochemischer Faktoren wie Tumornekrose, ein atypischer oder hoher Mitoseindex (> 20 Mitosen auf 50 Hauptgesichtsfelder), ein Ki67-Phänotyp und TP-53 Mutation sind prognostisch ungünstig [46, 48, 49].

## **1.2.6 Therapie**

### **1.2.6.1 Chirurgie**

Eine chirurgische totale Adrenalektomie bietet bei Patienten im Stadium I - III die größte Chance auf Heilung bei R0-Resektion [50, 51]. Infiltrierte Nachbarorgane müssen en bloc entfernt werden. Ebenso ist eine radikale lokoregionäre Lymphadenektomie mit einem prognostischen Nutzen assoziiert [52, 53]. Ein Tumorthrombus in der Vena cava inferior oder der Vena renalis kann selten mittels aufwändiger chirurgischer Verfahren R0 reseziert werden [54; 55]. Bei der Resektion muss auf eine intakte Tumorkapsel geachtet werden, um eine Tumorzellausbreitung und ein erneutes Rezidiv zu vermeiden [56, 56]. Allerdings kommt es auch nach operativer Adrenalektomie bei über 65 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren zu einem Rezidiv [34, 57].

Das offene Vorgehen der Laparatomie ist nach wie vor das Standardverfahren bei Tumoren größer als 10 cm, einer Infiltration in das Nachbargewebe oder Nachbarorgane sowie vergrößerten regionalen Lymphknoten. Bei nicht invasiv wachsenden Tumoren, welche kleiner als 10 cm sind, scheint die laparoskopische Adrenalektomie dem offenen Verfahren nicht unterlegen zu sein, wenn sie auf dem neuesten Stand der Technik durchgeführt wird [58, 59].

Ein Tumordebulking bietet sich nur bei ausgeprägter Symptomatik eines Hormonexzesses, wie bei einem Cushing Syndrom, an. Die inkomplette Resektion oder die Operation bei schon bekannter Metastasierung führt nicht zu einer verlängerten Lebensdauer [34].

### **1.2.6.2 Strahlentherapie**

Das Nebennierenkarzinom galt lange Zeit als relativ strahlenresistent [60, 61]. Bei Knochen- und Hirnmetastasen oder inoperablen Tumoren ist die Strahlentherapie Mittel der Wahl. Auch bei einer inkompletten Resektion RX und R1 oder als adjuvante, postoperative Therapie scheint die Bestrahlung zur lokalen Kontrolle von großem Nutzen zu sein [62]. Die Überlebenszeit wird dagegen nicht signifikant verlängert [63].

## **1.2.7 Medikamentöse Therapiekonzepte**

### **1.2.7.1 Mitotane**

Mitotane ist derzeit das einzige zugelassene Medikament beim Nebennierenkarzinom und wird seit über 50 Jahren zur Behandlung eingesetzt. 1970 wurde Mitotane durch die FDA (Food and Drug Administration) als Medikament unter dem Handelsnamen Lysodren ® in Tablettenform zugelassen [64]. In Europa wurde es erst 2004 durch die EMA (European Medicines Agency) als Orphan Drug zugelassen [65].

Mitotane ist zur palliativen Therapie bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Tumor oder einem Tumorrezidiv zugelassen. Ein objektives Tumoransprechen bei Monotherapie wird in etwa 20 % beobachtet [58, 66].

Der klinische Nutzen der adjuvanten Mitotanetherapie ist dabei noch umstritten [58]. In einigen Studien konnte ein positiver Effekt auf das regressionsfreie Intervall nachgewiesen werden [67, 68], in anderen Studien dagegen wurde keinerlei Nutzen gezeigt [69, 70]. In den meisten europäischen Zentren wird eine adjuvante Mitotanetherapie bei Patienten mit hohem Risiko eines Rezidivs empfohlen (ENSAT Stadium III, R1 Resektion, Ki67 > 10 %) [24, 71]. Bei Patienten mit niedrigem Risiko eines Rezidivs wird unter Umständen auf eine Mitotanegebe postoperativ verzichtet, zum Beispiel im Stadium I oder II, bei R0-Resektion oder Ki67 < 10 % [30]. Die derzeit noch laufende ADIUVO-Studie untersucht den Nutzen einer adjuvanten Mitotanetherapie hinsichtlich der Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem Rezidivrisiko [72].

#### **1.2.7.1.1. Wirkmechanismen und Nebenwirkungsprofil**

Mitotane ist ein Abkömmling des Insektenschutzmittels DDT und ist als Wirkstoff auch unter der Bezeichnung o,p'-DDD (1,1-Dichlor-2-(2-Chlorphenyl)-2-(4-Chlorphenyl)-Ethan) bekannt [73]. Es wirkt relativ spezifisch zytotoxisch auf die Nebennierenrindenzellen. Der adrenolytische Wirkmechanismus ist noch nicht genau bekannt. Mitotane wirkt wahrscheinlich durch Schädigung der adrenalen Mitochondrien. Dies ist assoziiert mit der Bildung freier Radikale und dem damit verbundenen oxidativem Stress [74]. Ein weiterer in unserer Arbeitsgruppe entdeckter Hauptmechanismus der Mitotane-Wirkung besteht in der Inhibition des Enzyms der Sterol-O-Acyl-Transferase 1, welche eine Rolle im adrenalen Cholesterinstoffwechsel spielt [75, 76].

Leider beeinflusst Mitotane zudem auch verschiedene weitere Enzyme, unter anderem kommt es zur Induktion des intestinalen und hepatischen Enzyms CYP3A4. CYP3A4 metabolisiert eine Vielzahl von Medikamenten, was bei den gemeinsam mit Mitotane verabreichten Medikamenten berücksichtigt werden muss [77]. Durch die Zunahme des Cortisol-bindenden Globulin (CBG), welches eine Abnahme des freien Serum-Cortisols bedingt, reduziert sich die Menge an Glucocorticoiden. Bei einer Substitutionstherapie mit Hydrocortison muss deswegen im Vergleich zur normalen Nebenniereninsuffizienz eine deutlich höhere Dosis verabreicht werden [77].

### 1.2.7.1.2 Klinische Anwendung

Mitotane wird in Form von Tabletten eingenommen [34]. Der Therapiebeginn erfolgt nach einem Hoch-oder Niedrigdosisschema [78] und wird von 1,5 g auf 6 g pro Tag gesteigert [30]. Ein beispielhaftes Therapieschema wird in *Tabelle 2* und 3 dargestellt.

**Tabelle 2** Hochdosisschema zur Therapieeinleitung mit Mitotane [79]

| <b>Erste Woche</b>   |  |        |        |   |        |                       |
|--|--|--------|--------|---|--------|-----------------------|
| Tag 1  | Tag 2  | Tag 3  | Tag 4  | Tag 5   | Tag 6  | Tag 7                 |
| 1.5 g  | 3 g  | 4.5 g  | 6 g    | 6 g   | 6 g    | 6 g                   |
| <b>Zweite Woche</b>  |  |        |        |   |        |                       |
| Tag 8  | Tag 9  | Tag 10 | Tag 11 | Tag 12  | Tag 13 | Tag 14                |
| 6 g  | 6 g  | 6 g    | 6 g    | 6 g   | 6 g    | 6 g                   |
| <b>Ab der dritten Woche</b>  |  |        |        |   |        |                       |
| <b>Dosisanpassung in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (NW) und Blutspiegel (ca alle 4 Wochen)</b> |  |        |        |   |        |                       |
| <b>Mitotane-Blutspiegel</b>  | <b>NW des zentralen Nervensystems Grad 2<br/>/NW des Magen-Darm-Trakts Grad <math>\frac{3}{4}</math></b> |        |        | <b>NW des zentralen Nervensystems Grad <math>\frac{3}{4}</math></b> |        |                       |
|  | nicht vorhanden  |        |        | Vorhanden   |        | vorhanden             |
| < 14 mg/l  | <b>Dosis um 1,5g/d steigern*</b>   |        |        | <b>Dosis um 1,5g reduzieren</b>                                     |        | <b>Stop Mitotane#</b> |
| 14 – 20 mg/l   | <b>Dosis beibehalten</b>   |        |        | <b>Dosis um 1,5g reduzieren</b>                                     |        | <b>Stop Mitotane#</b> |
| > 20 mg/l  | <b>Dosis auf 50-80 % reduzieren</b>  |        |        | <b>Stop Mitotane</b>  |        | <b>Stop Mitotane#</b> |

\* Erfahrungsgemäß ist maximal eine Tagesdosis von 12 Tabletten verträglich.

# bis zum Verschwinden der Nebenwirkungen, dann Wiederbeginn mit 50-80 % der letzten Dosis

**Tabelle 3** Niedrigdosisschema zur Therapieeinleitung mit Mitotane [79]

| <b>Erste Woche</b>  |   |        |                          |  |                 |        |
|---|---|--------|--------------------------|--|-----------------|--------|
| Tag 1   | Tag 2   | Tag 3  | Tag 4                    | Tag 5  | Tag 6           | Tag 7  |
| 1.0 g   | 1.0   | 1.5    | 1.5                      | 1.5  | 2.0             | 2.0    |
| <b>Zweite Woche</b>   |   |        |                          |  |                 |        |
| Tag 8   | Tag 9   | Tag 10 | Tag 11                   | Tag 12   | Tag 13          | Tag 14 |
| 2.0   | 2.5   | 2.5    | 2.5                      | 3.0  | 3.0             | 3.0 g  |
| <b>Ab der dritten Woche</b>   |   |        |                          |  |                 |        |
| <b>Dosisanpassung in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (NW) und Blutspiegel (ca. alle 4 Wochen)</b> |   |        |                          |  |                 |        |
| <b>Mitotane-Blutspiegel</b>   | <b>NW des zentralen Nervensystems Grad 2 /NW des Magen-Darm-Trakts Grad 3/4</b> |        |                          | <b>NW des zentralen Nervensystems Grad 3/4</b> |                 |        |
|   | nicht vorhanden   |        | vorhanden                |  | vorhanden       |        |
| < 14 mg/l   | Dosis um 1g steigern*   |        | Dosis um 1g reduzieren   |  | Stop Mitotane # |        |
| 14 – 20 mg/l  | Dosis beibehalten   |        | Dosis um 1,5g reduzieren |  | Stop Mitotane # |        |
| > 20 mg/l   | Dosis auf 50-80 % reduzieren  |        | Stop Mitotane #          |  | Stop Mitotane # |        |

Die Wirkung, aber auch die Nebenwirkungen von Mitotane, sind mit der Plasmakonzentration assoziiert. In verschiedenen retrospektiven Analysen war die Wirkung von Mitotane mit einer Plasmakonzentration > 14 mg/l assoziiert [30, 66, 78], oberhalb von 20 mg/l überwiegt die toxische Wirkung [35]. Der Wirkspiegel baut sich langsam auf und sollte wegen seiner geringen therapeutischen Breite in den ersten 3 Monaten alle 2 - 3 Wochen kontrolliert werden. Wenn ein Plateau erreicht ist, reicht eine Dosispiegelkontrolle alle 4 - 6 Wochen aus [35]. Bei jedem Patienten variiert die individuelle Dosis, die zum Aufbau des Spiegels notwendig ist [35, 78]. Die maximale Tagesdosis beträgt 12 g, die meisten Patienten tolerieren aber nicht mehr als 8 g [30]. Jedoch sind auch unterhalb des Maximalbereiches Nebenwirkungen oftmals ein limitierender Faktor für die Therapie. Mehr als 80 % der Patienten klagen über Nebenwirkungen [34]. Am häufigsten sind Übelkeit, Diarrhö, Hypercholesterinämie, Schilddrüsenwertveränderungen, Hypogonadismus, Gynäkomastie, Leuko- und Thrombozytopenie, lebertoxische Schäden, außerdem entstehen durch den Einfluss auf das ZNS Depression, Schwäche oder Ataxie [17].

Aufgrund dessen sollten regelmäßig die Leber-(GOT, GPT,  $\gamma$ GT), Schilddrüsen-(Thyreoid-stimulierendes Hormon „TSH“, freies Trijodthyronin „fT3“, freies Tetrajodthyronin „fT4“ ) und Fettstoffwechsel (HDL, LDL) assoziierten Laborparameter kontrolliert werden [35].

Wegen der adrenolytischen Wirkung und der damit verbundenen Nebenniereninsuffizienz ist eine Substitution von Glukokortikoiden stets nötig [35]. Im Zuge des gesteigerten Glukokortikoidmetabolismus [17] müssen circa 50 mg Hydrocortison, also das 3-fache der üblichen Substitutionsdosis, eingenommen werden [35]. Fludrocortison und Testosteron werden individuell bei entsprechenden klinischen und laborchemischen Veränderungen substituiert [1, 35].

### **1.2.7.2 Zytotoxische Chemotherapie**

Mit Ausnahme von Streptozotocin werden bei allen Chemotherapieregimen, die beim Nebennierenkarzinom angewandt werden, in Kombination verschiedene Zytostatika eingesetzt, meist mit zusätzlicher Mitotanegabe. Das Nebennierenkarzinom spricht insgesamt nur mäßig auf eine Chemotherapie an [80]. Ein Grund dafür könnte die hohe Expression des Multidrug-Resistance-Gen 1 und des von ihm codierten p-Glykoproteins sein. Das p-Glykoprotein funktioniert als Effluxpumpe, welches die zytotoxischen Medikamente aus der Tumorzelle pumpt. Dieser Effekt wurde in In-vitro-Versuchen durch die Gabe von Mitotane gehemmt [80]. Durch die sogenannte FIRM-ACT Studie (First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment) konnte 2012 die Erstlinientherapie des Nebennierenkarzinoms etabliert werden. Dafür wurden 304 Patienten aus 40 Zentren auf der gesamten Welt in einer randomisierten Studie rekrutiert. Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert [81]. Die eine Gruppe erhielt Streptozotocin und Mitotane, die Referenzgruppe wurde mit einer Kombination von Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane (EDP) behandelt. Während Streptozotocin und Mitotane lediglich eine Ansprechrate von 9 % zeigte, war diese mit 23 % bei EDP-Mitotane signifikant besser [81]. Das progressionsfreie Intervall war unter EDP-Mitotane mit 5 Monaten ebenfalls statistisch signifikant länger als Streptozotocin-Mitotane mit nur 2 Monaten. Zwischen beiden Kombinationen gab es keinen statistischen Unterschied bei dem Gesamtüberleben, mit EDP-Mitotane waren es 15 Monate und mit Streptozotocin-Mitotane 12 Monate [81]. Diese Prognosen sind nach wie vor nicht befriedigend [81].

### **1.2.7.3 Neue Therapieansätze**

Verschiedene Studien untersuchen den Nutzen von einer Immuntherapie hinsichtlich der Rate des Tumoransprechens. Eine Phase 1b-Studie von Le Tourneau et al. hat 2018 den therapeutischen Nutzen von Avelumab, einem monoklonalen Antikörper, untersucht [82]. Eine Phase II Studie ist mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, welcher eine mäßige Antitumoraktivität zeigte, 2019 von Carneiro et al. durchgeführt worden [83]. Die Phase II Studie mit Pembrolizumab von Raj et al. zeigte 2020 eine klinisch bedeutsame und dauerhafte Antitumoraktivität mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil [84]. In einer 2020 erschienenen retrospektiven Studie von Kroiss et al. wurde eine Monotherapie mit Cabozantinib bei fortgeschrittenem Nebennierenkarzinom, nach fehlgeschlagenen vorherigen Behandlungen, untersucht. Da die Monotherapie mit Cabozantinib sicher und wirksam scheint, ist eine prospektive Studie gerechtfertigt [85].

## **1.3 Die Schilddrüse**

### **1.3.1 Schilddrüsenhormone**

#### **1.3.1.1 Synthese**

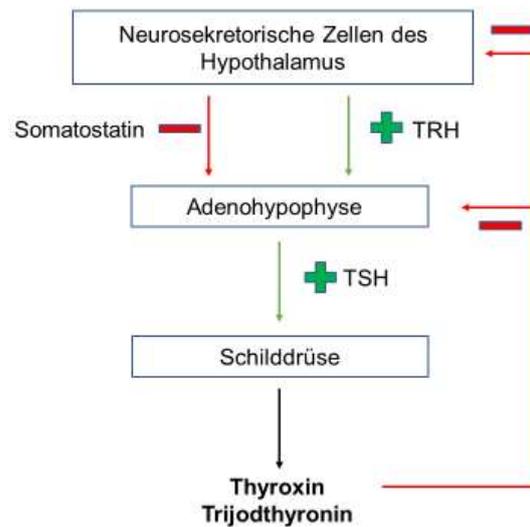
Die Hormonsynthese findet durch die Thyreozyten in den Schilddrüsenfollikeln statt. Im Follikel wird Thyreoglobulin, eine jodfreie Hormonvorstufe, gespeichert. Anschließend wird das aus dem Blut aufgenommene Jodid durch die Thyreoperoxidase oxidiert, so dass eine Iodierung der Tyrosinreste des Thyreoglobulins stattfindet. Zur Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen wird Thyreoglobulin wieder in die Epithelzellen aufgenommen [86]. Dort werden die Hormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin) im Verhältnis 20 : 1 abgespalten. T3 ist die biologisch aktivere Form, hat aber nur eine Halbwertszeit von zirka 20 Stunden. T4 dagegen hat eine Halbwertszeit von zirka 190 Stunden [86]. Damit die entstandenen lipophilen Hormone im Blut transportiert werden können, benötigen sie als Transportprotein Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Albumin oder Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA), welche in der Leber gebildet werden [87]. Biologisch aktiv ist nur das freie Hormon [86].

In den C-Zellen wird Calcitonin synthetisiert, welches im Calciumhaushalt aber eine untergeordnete Rolle spielt [88].

Um ausreichend Schilddrüsenhormone produzieren zu können, liegt der tägliche Jodbedarf bei 150 - 200 µg [89].

### 1.3.1.3 Wirkung

Die Freisetzung der Schilddrüsenhormone wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse gesteuert (Abbildung 2) :



**Abbildung 2** Freisetzung der Schilddrüsenhormone über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse [mod. nach 90]

In der entsprechenden Zielzelle wird von T<sub>4</sub> ein Jodatom durch eine Dejodase abgespalten und in das biologisch aktivere T<sub>3</sub> umgewandelt [90].

#### 1.3.1.4 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Zur laborchemischen Untersuchung der Schilddrüsenfunktion genügt zunächst die Bestimmung des TSH. Erst wenn dieser Wert außerhalb der Norm liegt, werden fT3 und fT4 nachbestimmt. Als Referenzwerte gelten in etwa (und abhängig von Messverfahren und Gegend): TSH 0,3 - 4,0 mU/l, fT3 2,7 - 7,6 pmol/l, fT4 11,0 - 23,0 pmol/l [91].

Wenn die Schilddrüsenhormonproduktion aus dem Gleichgewicht gerät, kommt es zu einer Störung des Schilddrüsenstoffwechsels, welche je nach Auswirkung auf den Funktionsstoffwechsel des Körpers als Hyper-oder Hypothyreose bezeichnet wird.

Einer Hyperthyreose liegt als Ursache meist eine immunogene Hyperthyreose (Morbus Basedow), eine Schilddrüsenautonomie oder die zu hohe Medikamentendosis bei der Einnahme von Levothyroxin (Hyperthyreosis factitia, iatrogene Hyperthyreose) zugrunde [92].

Eine Hypothyreose wird meist verursacht durch eine Autoimmunerkrankung (Hashimoto Thyreoditis) oder durch eine Strumektomie, eine Radiojodtherapie oder durch Medikamente (z.B. Thyreostatika) [92].

Man unterscheidet zwischen einer subklinischen/ latenten oder manifesten Form der Schilddrüsenfunktionsstörung. Während bei der subklinischen Hyper-/ Hypothyreose die Konzentration der freien Hormone noch im Normbereich sind und nur TSH erniedrigt bzw. erhöht ist, sind bei einer manifesten Stoffwechselstörung sowohl fT3 und fT4, als auch TSH gegensätzlich verändert (*Tabelle 4*) [93, 94].

Eine Funktionsstörung der Schilddrüsenhormone führt zu Symptomen, welche den gesamten Organismus betreffen. Die Schilddrüsenhormone bewirken eine Steigerung des Grundumsatzes und Gesamtstoffwechsels. Des Weiteren besitzen die Hormone einen fördernden Einfluss auf Wachstum und Entwicklung. Die Wirkung auf den Bewegungsapparat macht sich bei einer Hypothyreose mit verlangsamten Sehnenreflexen und bei einer Hyperthyreose mit Myopathien und Osteopenie bemerkbar. Im zentralen Nervensystem wirkt sich eine Schilddrüsenunterfunktion mit Apathie und bei einer Überfunktion mit einer Übererregbarkeit aus. Auch an den Hautanhangsgebilden macht sich eine Hyperthyreose durch u.a. Haarausfall bemerkbar und eine Hypothyreose mit dünnen, struppigen Haaren. Am Herzen kann es durch eine Überfunktion zu einer gesteigerten Katecholaminfreisetzung und Tachykardie kommen, bei Unterfunktion zu einem Perikarderguss. Außerdem haben die Schilddrüsenhormone eine fördernde Wirkung auf den Calcium-und Phosphatumsatz, sowie eine hemmende Wirkung auf die Glykogen-und Proteinsynthese [1, 95].

**Tabelle 4** Hormonkonstellation bei Schilddrüsenstoffwechselstörungen [mod. nach 94]

| <b>ft3</b> | <b>ft4</b> | <b>TSH</b>            | <b>Interpretation</b>  |
|------------|------------|-----------------------|--|
| Normal     | Normal     | Normal                | Euthyreose   |
| Erhöht     | Erhöht     | Erniedrigt            | Manifeste Hyperthyreose  |
| Erniedrigt | Erniedrigt | Erhöht                | Manifeste Hypothyreose   |
| Normal     | Normal     | Erhöht                | Latente Hypothyreose   |
| Normal     | Normal     | Erniedrigt            | Latente Hyperthyreose  |
| Erniedrigt | Erniedrigt | Normal/<br>Erniedrigt | Hypophysäre/ hypothalamische<br>Hypothyreose<br>NTIS( = non-thyroidal illness<br>syndrome) |
| Erhöht     | Erhöht     | Erhöht                | Thyreotropinom<br>Schilddrüsenhormonresistenz  |

### 1.3.2 Wirkung von Mitotane auf den Schilddrüsenstoffwechsel

Seit Langem ist aus kleineren Studien bekannt, dass Mitotane eine Schilddrüsenstoffwechselstörung verursachen kann. In der Regel eine Erniedrigung von ft4 [96–100], wobei TSH und ft3 unverändert bleiben [96, 97]. Die genaue Ursache ist noch nicht geklärt. Eine Erklärung wäre eine durch Mitotane hervorgerufene zentrale Hypothyreose [101]. So könnte die TSH-Sekretion und Expression, als auch die Umwandlung von TSH in TRH gehemmt werden. Andere Wissenschaftler vermuten, dass das TBG durch Mitotane induziert wird, oder Mitotane mit Thyroxin um die Bindungsstellen von TBG konkurriert und kompetitiv hemmt [96, 99]. Eine weitere Studie von Daffara schlägt vor, dass Mitotane die Dejodase hemmen könnte, welche ft3 in ft4 umwandelt [97].

## 1.4 Ziele dieser Dissertation

Mitotane ist derzeit das einzige zugelassene Medikament zur adjuvanten und palliativen Behandlung von Patienten mit Nebennierenkarzinom. Eine häufig beobachtete Nebenwirkung ist die Veränderung des Schilddrüsenstoffwechsels. Bisher gab es dazu nur einige wenige Studien mit meist sehr kleinen Patientenkohorten. Die häufigen und vieldeutigen Nebenwirkungen der Mitotanetherapie könnten zudem teilweise auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung zurückzuführen sein.

Daher sollen in dieser Arbeit, anhand einer großen Patientenkohorte aus dem Würzburger Zentrum des ENSAT-Registers, die Stoffwechseleränderungen der Schilddrüse unter einer Mitotanetherapie genauer untersucht werden, um mögliche Ursachen und Zusammenhänge zu erkennen. Konkret sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Lässt sich die in früheren, kleineren Studien beschriebene Veränderung im Schilddrüsenstoffwechsel für die Gesamtkohorte aller Patienten mit Nebennierenrindencarcinom in einer großen Serie bestätigen?
2. Beeinflusst eine vorbestehende Therapie mit Levothyroxin die Veränderungen des Schilddrüsenstoffwechsels?
3. Führt eine Schilddrüsenhormonsubstitution bei betroffenen Patienten zu einer Normalisierung des Schilddrüsenstoffwechsels?
4. Gibt es mögliche Zusammenhänge zwischen Mitotanespiegel und auftretenden Schilddrüsenstoffwechseleränderungen?
5. Gibt es eine Erklärung für die bestehenden pathophysiologischen Veränderungen des Schilddrüsenstoffwechsels?

## **2 Material und Methoden**

Für die retrospektive Kohortenanalyse wurden Daten von im Universitätsklinikum Würzburg betreuten Patienten mit Nebennierenkarzinom unter Mitotanetherapie erfasst. Die erforderlichen Informationen wurden aus dem internationalen Nebennierenkarzinom-Register „ENSAT-Register“, der Lysosafe Datenbank, sowie aus verfügbaren Patientenakten entnommen. Es wurden die Daten in einem Zeitraum vom 22.01.2003 bis 26.08.2015 untersucht.

### **2.1 Ethikvotum**

Für die Datenerfassung und Verwendung der Probenmaterialien liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg, betreffend das ENSAT-Register (Votum vom 05.11.2012; Aktenzeichen 88/11) vor.

### **2.2 Register und Biodatenbank des Europäischen Netzwerks für Nebennierentumore „ENSAT“**

Die Register- und Biodatenbank des Europäischen Netzwerks für Nebennierentumore „ENSAT“ wurde 2002 gegründet. Dafür wurden die verschiedenen nationalen Studienregister aus Deutschland (GANIMED), Frankreich (COMETE), Italien (NNISGAT) und Register aus England zusammengeführt, um die wissenschaftliche Untersuchung von ACC (Adenoid cystic carcinoma), Phäochromozytom, Aldosteron-produzierenden Adenomen und nicht Aldosteron-produzierenden Nebennierenadenomen zu erfassen [102].

Mit dem ENSAT-Register sollen insbesondere die selten auftretenden Nebennierentumore besser erfasst und genauer erforscht werden können. Durch prospektive Sammlung von Daten und Biomaterialien soll die Tumorentstehung, Genetik, familiäre Häufung sowie molekulare Mechanismen der Tumorentstehung und des Tumorwachstums besser verstanden werden, da Informationen und Studien bisher sehr rar sind [102].

Die in spezialisierten Zentren betreuten Patienten erteilen schriftlich ihre Einwilligung zur pseudonymisierten Erfassung von klinischen Daten, sowie zur Einlagerung von Tumor-, Blut- und Urinproben zur molekularen Untersuchung. Zu den erfassten klinischen Daten zählen statistische Größen wie Alter, Geschlecht, BMI sowie Tumordaten, wie

Tumorgröße, Tumorstadium bei Erstdiagnose, Hormonaktivität, Begleiterkrankungen und Therapien [103]. Auch die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik, wie szintigrafische Verfahren, CTs, Röntgen usw. werden registriert [79].

### **2.3 Lysosafe Service und Datenbank**

Lysosafe ist ein Service mit angegliederter Datenbank, in der Mitotaneplasmakonzentrationen patientenbezogen gespeichert werden. Diese werden von dem pharmazeutischen Unternehmen HRA Pharma aufgrund einer Zulassungsaufgabe der EMA (European Medicines Agency) seit 2004 gemessen. So kann die geringe therapeutische Breite bei jedem Patienten überwacht und angepasst werden. Die Messung der Spiegel kann patientenabhängig und so oft wie klinisch notwendig wiederholt werden [104].

HRA Pharma liefert dazu das nötige Material zur Blutentnahme und Zusendung. Die Proben werden in einem Zentrallabor mit einem standardisierten Verfahren per Hochleistungschromatographie-Massenspektrometrie gemessen. Innerhalb von 10 Tagen werden die Proben ausgewertet und das Ergebnis weltweit, in mittlerweile mehr als 20 Länder, versandt. Die Daten können auch online über [www.lysosafe.com](http://www.lysosafe.com) in pseudonymisierter Form abgerufen werden. Bei Patienten, die in das ENSAT-Register eingewilligt haben, können alle Daten aus der Lysosafe Datenbank direkt in das ENSAT-Register übertragen werden.

### **2.4 Einschlusskriterien**

Für die retrospektive Auswahl der Patienten wurden die folgenden Auswahlkriterien festgelegt: histologisch bestätigtes Nebennierenkarzinom, Behandlung mit Mitotane als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie. In die Auswertung einbezogen wurden nur die Patienten, bei denen ein vollständiges Ausgangsprofil der Schilddrüsenwerte TSH, fT3 und fT4 vor Therapiebeginn mit Mitotane bestimmt wurde. Zum Einschluss benötigten Patienten unter Therapie mindestens einen gemessenen Mitotanespiegel und ein vollständiges Schilddrüsenprofil. Zwischen dem gemessenen Mitotanespiegel und dem Schilddrüsenprofil sollten zeitlich maximal zwei Wochen liegen. Patienten mit Amiodarontherapie oder Prednisoloneinnahme > 10 mg/d wurden ausgeschlossen.

## 2.5 Datenerhebung

Mithilfe des ENSAT-Registers wurden alle Patienten gefiltert, welche seit dem Jahr 2003 in Würzburg aufgrund eines Nebennierenkarzinoms behandelt wurden. Für alle Patienten wurden aus der Lysosafedatenbank vorhandene Mitotaneplasmakonzentrationen und die Mitotanedosis im Behandlungszeitraum ermittelt. Da diese Angaben nicht vollständig in der Datenbank erfasst waren, dienten als weitere Datenquellen nicht-digitalisierte Patientenakten, Patientenmitschriften und die elektronischen Patientenakten im SAP. Für alle Patienten wurde ein Schilddrüsenprofil bestehend aus TSH, fT3 und fT4 vor Therapiebeginn und jeweils zeitlich passend zum Mitotanespiegel erfasst, unabhängig davon, ob diese am Uniklinikum Würzburg gemessen wurden oder außerhalb in einem lokalen Labor (9,6 % von 946 Laborwerten) erhoben worden. In allen Fällen wurden die Referenzbereiche des Würzburger Labors zugrunde gelegt. Aus Serum und Plasmaproben, die als Teil der ENSAT-Biobank in unserem Haus archiviert sind, wurden fehlende Schilddrüsenprofile nachbestimmt.

Zusätzlich wurde die medikamentöse Vor- oder Neubehandlung mit Levothyroxin und die Veränderung der Substitutionsdosis festgehalten. Außerdem wurden Informationen zu relevanten Vorerkrankungen, die im Zusammenhang mit dem Schilddrüsenstoffwechsel stehen, erhoben.

## 2.6 Klassifikation der Schilddrüsenstoffwechselveränderungen

Folgende Einteilung der Schilddrüsenprofile wurde vordefiniert, um die Stoffwechsellage vor Beginn der Mitotanetherapie und unter Therapie anhand der lokalen Referenzbereiche, wie im Artikel „Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure“ von Frey et. al [91], zu klassifizieren.

Referenzwerte sind:

TSH 0,3 - 4,0 mU/l

fT3 2,7 - 7,6 pmol/l

fT4 11,0 - 23,0 pmol/l.

Daraus ergaben sich folgende Stoffwechselkategorien:

- Euthyreose: alle Werte im Referenzbereich
- Subklinische Hyperthyreose: TSH < 0,3 mU/l, fT3, fT4 im Referenzbereich
- Subklinische Hypothyreose: TSH 4.1 - 15 mU/l, fT3, fT4 im Referenzbereich
- Euthyroid-Sick-Syndrom = LowT3-Syndrom: fT3 < Referenzbereich, TSH, fT4 im Referenzbereich
- Manifeste Hyperthyreose: TSH < 0,01 mU/l, fT3 und/ oder fT4 oberhalb des Referenzbereichs
- Manifeste Hypothyreose: TSH > 10 mU/l, fT3 und fT4 unterhalb des Referenzbereichs.

Zur besseren Auswertung wurde eine weitere Stoffwechselkategorie neu definiert. Patienten mit  $fT4 \leq 11,00$  pmol/l, fT3 und TSH im Referenzbereich wurden der Stoffwechsellage „isoliert erniedrigtes fT4“ zugeordnet. Zusätzlich wurde unterschieden, ob diese Konstellation bei Patienten nur einmalig oder wiederholt auftrat. Als „konsistent erniedrigtes fT4“ wurden die Profile bezeichnet, bei welchen mindestens zweimal in Folge die Stoffwechsellage erniedrigtes fT4 auftrat.

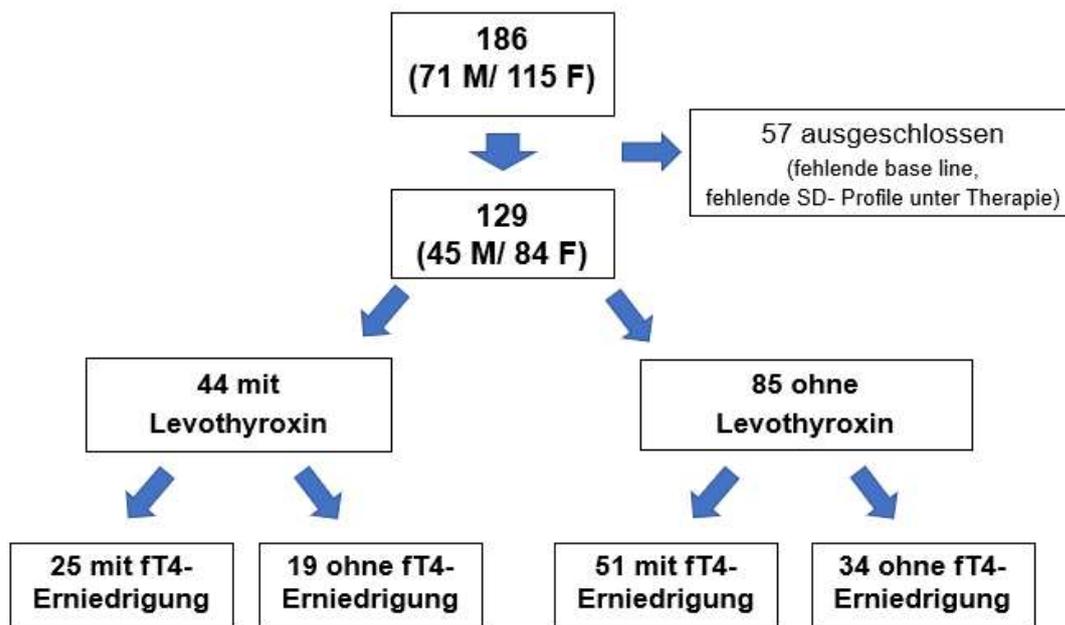
## **2.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig mithilfe von Graphpad Prism 8. Die deskriptiven Ergebnisse wurden als Median mit Range angegeben. Die Signifikanzberechnungen erfolgten innerhalb der Patientengruppen mit einem T-Test für normalverteilte Variablen. Unabhängige Stichproben in der Patientencharakteristik wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Die Beeinflussung des fT4-Wertes durch den Mitotanespiegel und die Mitotanedosis wurde durch Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten untersucht. Als signifikant betrachtet wurden Werte mit  $p < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 129 Patienten (45 männlich, 84 weiblich) aus dem ENSAT-Register mit Mitotane-Therapie und verfügbaren Schilddrüsenprofilen identifiziert (*Abbildung 3*). Diese wurden in die Patientengruppe mit Schilddrüsenmedikamenteneinnahme (44 Patienten) und die Patientengruppe ohne Schilddrüsenmedikamenteneinnahme (85 Patienten) eingeteilt. In der Gruppe mit Schilddrüsenmedikamenten gab es 25 % männliche und 75 % weibliche Patienten. In der Patientengruppe ohne Medikation gab es 40 % weibliche und 60 % männliche Patienten. Unter Mitotanetherapie wurden die beiden Patientenkollektive zusätzlich in eine Gruppe mit isolierter fT4-Erniedrigung und eine Gruppe ohne isolierte fT4-Erniedrigung eingeteilt.



**Abbildung 3** Übersicht eingeschlossene Patienten (M: männlich, F: weiblich)

Das mediane Alter unterschied sich in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant (Gruppe mit Schilddrüsenmedikamenten 48,5 Jahre, Range 25 - 75 Jahre; Gruppe ohne Schilddrüsenmedikamente 49 Jahre, Range 16 - 75 Jahre; Wilcoxon-Test  $p = 0,31$ ). Die erfasste Therapiedauer betrug in der Gruppe mit Schilddrüsenmedikamenten im Median 2,07 Jahre (Range 0,22 - 8,59 Jahre) und in der Patientengruppe ohne Medikamente 1,59 Jahre (Range 0,16 - 10,15 Jahre, Wilcoxon-Test  $p = 0,73$ ).

Die Stadienverteilung und die Therapieintention palliativ (52 % vs. 51 %) / adjuvant (48 % vs. 49 %) zeigte in beiden Gruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Stadienverteilung Wilcoxon-Test  $p = 0,22$ , Therapieintention  $p = 0,86$ ). In der Gruppe mit Schilddrüsenmedikation betrug die tägliche Mitotanedosis im Median 2,3 g (Range 0,50-7,5 g), in der Gruppe ohne Medikation 3,0 g (Range 0,30 - 8,0 g, Wilcoxon- Test  $p = 0,05$ ).

In der Gruppe mit Schilddrüsenmedikation bestand bei 21 Patienten eine Struma, bei fünf Patienten eine behandlungsbedürftige Hashimoto-Thyreoiditis und ein Patient war Zustand nach papillärem Schilddrüsenkarzinom. Im Median erhielten die Patienten 100 µg Levothyroxin (Range 25 - 200 µg). In der Gruppe ohne Schilddrüsenmedikation bestand bei neun Patienten eine nicht behandlungsbedürftige Struma.

In der Gruppe mit Schilddrüsenmedikation waren die Schilddrüsenwerte im Median: TSH 0,9 mU/l (Range 0,00 - 8,39 mU/l), fT3 4,13 pmol/l (Range 0,89 - 21,70 pmol/l) und fT4 12,77 pmol/l (Range 0,85 - 35,30 pmol/l). In der Gruppe ohne Medikation betrug die medianen Werte: TSH 1,03 mU/l (Range 0,00 - 5,76 mU/l, Wilcoxon-Test  $p < 0,005$ ); fT3 4,8 pmol/l (Range 0,93 - 10,9 pmol/l, Wilcoxon-Test  $p = 0,01$ ) und fT4 12,44 pmol/l (Range 4,9 - 30,00 pmol/l, Wilcoxon-Test  $p = 0,35$ ).

In der Gruppe mit Medikation wurden von den eingeschlossenen Patienten insgesamt 384 vollständige Schilddrüsenprofile, bestehend aus TSH, fT3 und fT4, ausgewertet, davon wurden 13 % der Werte in anderen Laboren gemessen. In der Gruppe ohne Medikation waren es 562 Schilddrüsenprofile, von denen 7 % der Werte aus anderen Laboren stammten. Weitere Informationen bezüglich der Patientencharakteristik beider Kollektive sind der *Tabelle 5* zu entnehmen.

**Tabelle 5** Übersicht Patientencharakteristik der Kohorten mit und ohne Levothyroxin

|   | <b>Kollektiv mit<br/>Levothyroxin</b> | <b>Kollektiv ohne<br/>Levothyroxin</b> | <b>Wilcoxon<br/>Rangsummen Test</b> |
|---|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>Alter bei Therapiebeginn [Jahre]<br/>(Median; Range)</b> | 48,5 (25 - 75)                        | 49,0 (16 - 75)                         | p = 0,31                            |
| <b>Geschlecht</b>   |                                       |  | p = 0,09                            |
| <b>Männlich</b>   | 11 (25 %)                             | 34 (40 %)                              |                                     |
| <b>Weiblich</b>   | 33 (75 %)                             | 51 (60 %)                              |                                     |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]<br/>(Median; Range)</b>           | 26,08 (17,80 - 44,81)                 | 23,81<br>(13,1; - 41,58)               | p = 0,41                            |
| <b>Therapiedauer Mitotane [Jahre]<br/>(Median; Range)</b>   | 2,07 (0,22 - 8,59)                    | 1,59 (0,16 - 10,15)                    | p = 0,73                            |
| <b>Anzahl Laborprofile/ Patient</b>                         | 7 (2 - 24)                            | 6 (2 - 20)                             |                                     |
| <b>ENSAT-Stadium bei Diagnose</b>                           |                                       |  | p = 0,22                            |
| <b>1</b>  | 0                                     | 5 (6 %)                                |                                     |
| <b>2</b>  | 17 (39 %)                             | 30 (35 %)                              |                                     |
| <b>3</b>  | 13 (29 %)                             | 16 (19 %)                              |                                     |
| <b>4</b>  | 13 (29 %)                             | 32 (38 %)                              |                                     |
| <b>Lokalrezidiv</b>   | 1 (3 %)                               | 2 (2 %)                                |                                     |
| <b>Intention bei Therapiebeginn</b>                         |                                       |  | p = 0,86                            |
| <b>palliativ</b>  | 23 (52 %)                             | 43 (51 %)                              |                                     |
| <b>adjuvant</b>   | 21 (48 %)                             | 42 (49 %)                              |                                     |
| <b>Schilddrüsen-Vorerkrankungen</b>                         |                                       |  |                                     |
| <b>Struma</b>   | 21                                    | 9                                      |                                     |
| <b>Hashimoto</b>  | 5                                     |  |                                     |
| <b>Papilläres-<br/>Schilddrüsenkarzinom</b>                 | 1                                     |  |                                     |

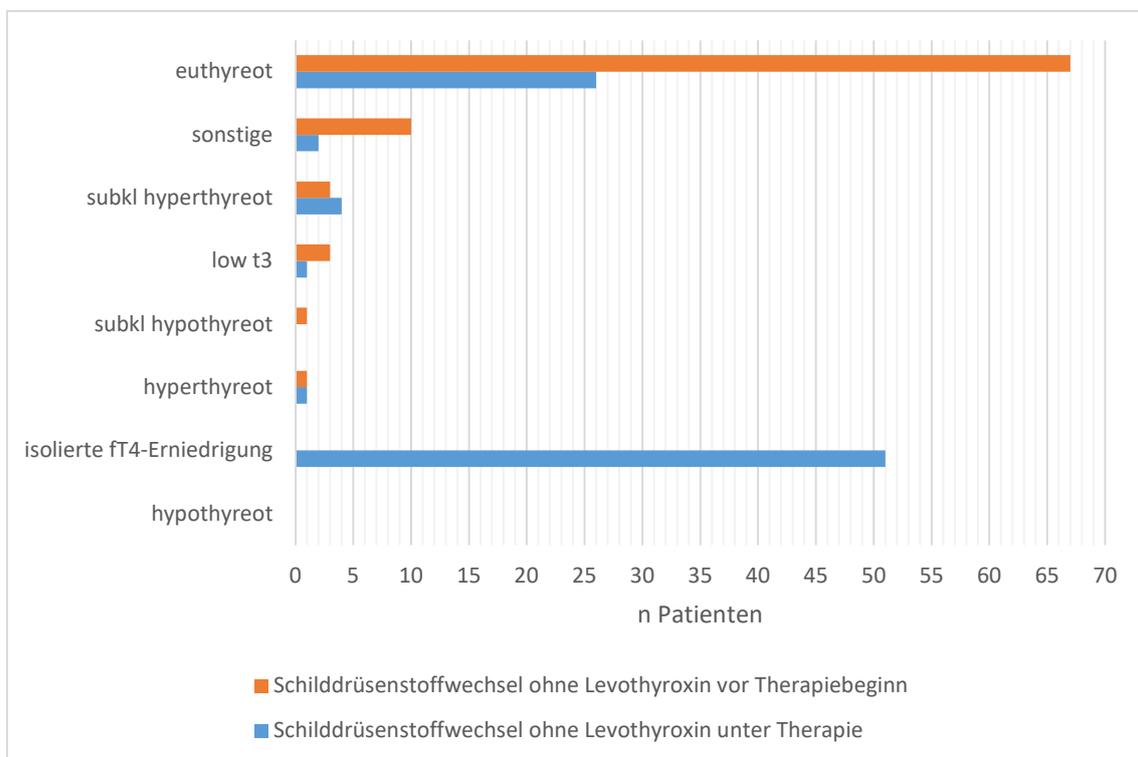
|   | Kollektiv mit<br>Levothyroxin | Kollektiv ohne<br>Levothyroxin | Wilcoxon<br>Rangsummen Test |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Anzahl ausgewerteter<br/>Mitotanedosen</b>                       | 345                           | 509                            | p < 0,005                   |
| <b>Mitotane Dosis [g/ day]<br/>(Median; Range)</b>                  | 2,0 (0,00 - 7,5)              | 2,5 (0,00 - 7,0)               |                             |
| <b>Anzahl Schilddrüsenprofile<br/>Laborprofile aus Fremdlaboren</b> | 384<br>50 (13 %)              | 562<br>41 (7 %)                |                             |
| <b>Levothyroxin Dosis [µg/d]<br/>(Median, Range)</b>                | 100 (25 - 200)                |                                |                             |
| <b>TSH-Wert <sup>1</sup>[mU/l]<br/>(Median; Range)</b>              | 0,9 (0,00 - 8,39)             | 1,03 (0,00 - 5,76)             | p < 0,005                   |
| <b>fT3-Wert <sup>1</sup> [pmol/l]<br/>(Median; Range)</b>           | 4,13 (0,89 - 21,70)           | 4,80 (0,93 - 10,9)             | p = 0,01                    |
| <b>fT4-Wert <sup>1</sup> [pmol/l]<br/>(Median; Range)</b>           | 12,77 (0,85 - 35,30)          | 12,40 (4,9; - 30,00)           | p = 0,35                    |

---

<sup>1</sup> alle Werte

### 3.1.1 Patientenkollektiv ohne Levothyroxin

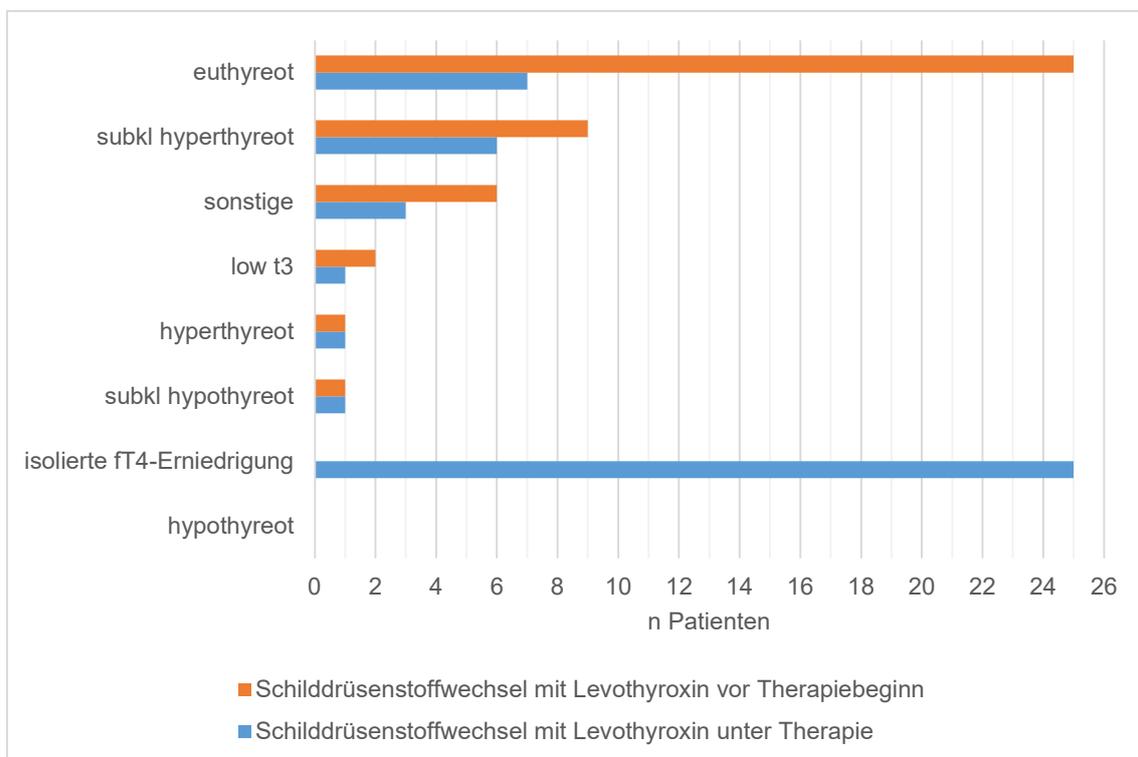
In der Patientengruppe ohne Schilddrüsenmedikation (N = 85) waren vor Therapiebeginn 79 % der Patienten (N = 67) euthyreot. Von diesen Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage vor Beginn der Mitotanetherapie, waren unter Mitotanetherapie nur noch 31 % der Patienten (N = 26) euthyreot, 66 % der Patienten (N = 44) dagegen wiesen ein isoliert erniedrigtes fT4 auf. Von dem Gesamtkollektiv (N = 85) trat bei 60 % der Patienten (N = 51) ein isoliert erniedrigtes fT4 auf. Von diesen 51 Patienten wiesen wiederum 59 % (N = 30) der Patienten eine persistierende fT4- Erniedrigung auf (*Abbildung 4*).



**Abbildung 4** Schilddrüsenstoffwechsel ohne Levothyroxineinnahme vor Beginn der Mitotanetherapie im Verlauf und unter Mitotanetherapie - unter Therapie kam es zu einem vermehrten Auftreten einer isolierten fT4-Erniedrigung.

### 3.1.2 Patientenkollektiv mit Levothyroxin

In der Patientengruppe mit Schilddrüsenmedikation (N = 44) waren vor Therapiebeginn 44 % der Patienten (N = 25) euthyreot. Von den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage vor Beginn der Mitotanetherapie, waren unter Mitotanetherapie nur noch 24 % der Patienten (N = 7) euthyreot, 72 % der Patienten (N = 18) dagegen wiesen ein isoliert erniedrigtes fT4 auf. Von dem gesamten Patientenkollektiv (N = 44) bestand bei 57 % der Patienten (N = 25) ein isoliert erniedrigtes fT4 auf. Von diesen 25 Patienten wiesen wiederum 64 % (N 16) eine persistierende fT4-Erniedrigung auf (*Abbildung 5*).

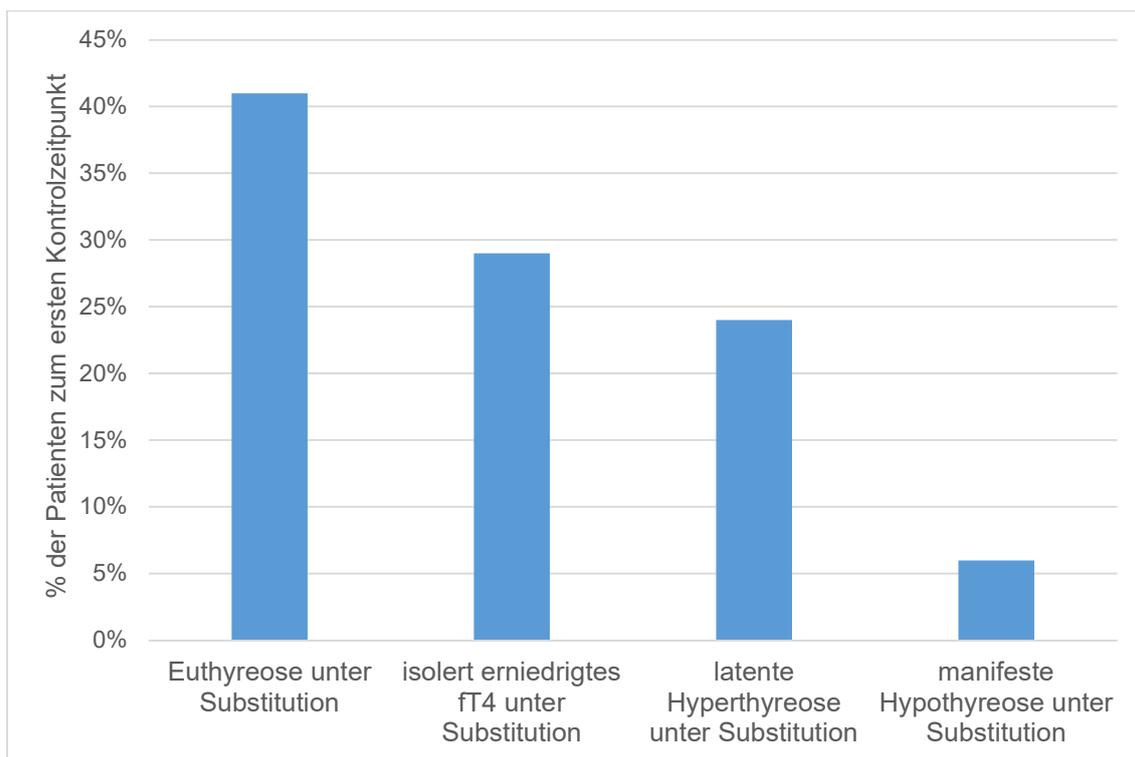


**Abbildung 5** Schilddrüsenstoffwechsel mit Schilddrüsen-Medikamenteneinnahme vor Beginn der Mitotanetherapie im Verlauf und unter Mitotanetherapie - unter Therapie kam es zu einem vermehrten Auftreten einer isolierten fT4-Erniedrigung.

### 3.1.2.1 Therapeutische Einnahme von Levothyroxin

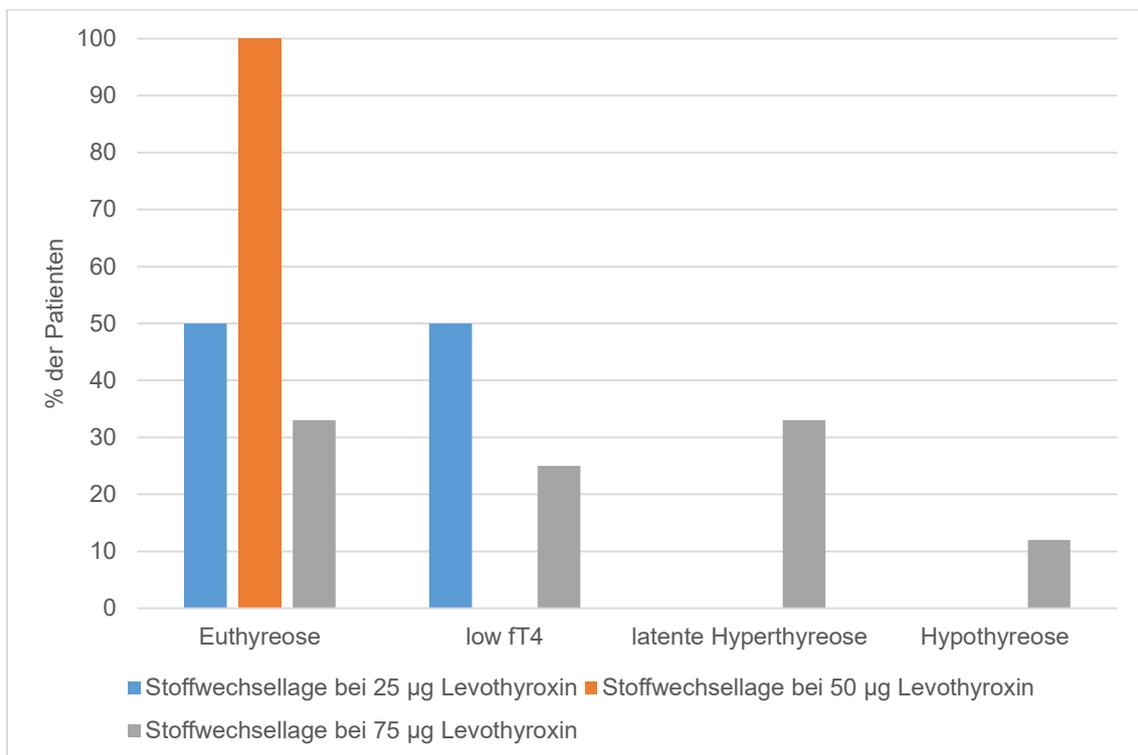
Um den Einfluss einer Einnahme von Levothyroxin bei isoliert erniedrigter fT4-Stoffwechsellage genauer untersuchen zu können, wurden aus der Patientengruppe mit Levothyroxin 17 Patienten mit einer isolierten fT4-Erniedrigung retrospektiv ausgewertet, bei welchen nach Eintreten dieser Stoffwechsellage eine Levothyroxin-Substitution begonnen wurde. Diesen Patienten wurde eine Levothyroxin Startdosis von 25 µg (4 Patienten), 50 µg (1 Patient) oder 75 µg (12 Patienten) verabreicht. Nach im Median 70 Tagen (Range 20-172 d) wurde eine erste Analyse der Schilddrüsenparameter vorgenommen. Bei 14 Patienten wurde eine zweite Analyse nach weiteren im Median 70 Tagen (Range 20-204 d) durchgeführt.

Zum ersten Kontrollzeitpunkt entwickelten von 17 Patienten sieben Patienten eine Euthyreose, vier Patienten eine latente Hyperthyreose, ein Patient eine manifeste Hypothyreose und bei fünf der Patienten bestand weiterhin ein isoliert erniedrigtes fT4 (Abbildung 6).



**Abbildung 6** Schilddrüsenstoffwechsellage unter Levothyroxin-Substitution zum ersten Kontrollzeitpunkt- unter Substitution kam es weiterhin zu einer isolierten fT4-Erniedrigung.

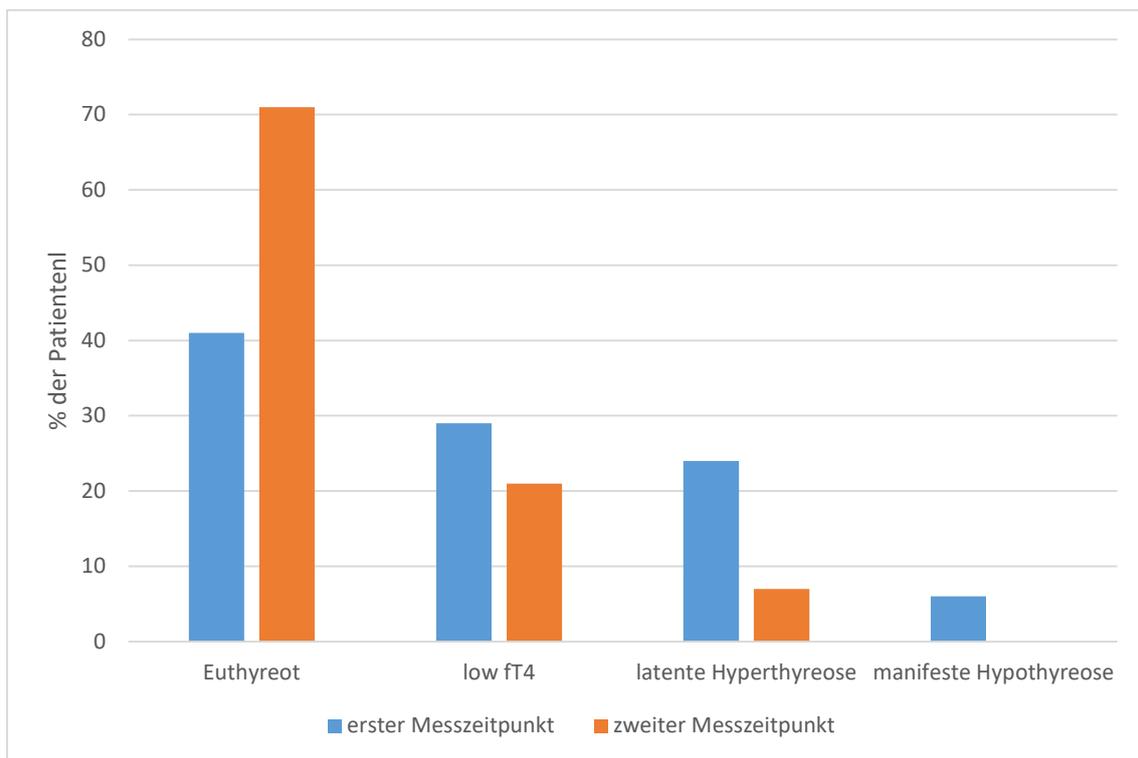
In der Gruppe der Patienten, bei welchen eine Behandlung mit 25 µg Levothyroxin begonnen wurde, lag bei zwei Patienten weiterhin eine erniedrigte fT4-Stoffwechsellaage vor. Bei den anderen beiden Patienten bestand eine euthyreote Stoffwechsellaage. Der mit 50 µg Levothyroxin behandelte Patient entwickelte eine euthyreote Stoffwechsellaage. Unter 75 µg Levothyroxin entwickelten vier Patienten einen euthyreoten Stoffwechsel, bei vier Patienten entwickelte sich eine latente Hyperthyreose und bei einem Patienten bestand eine Hypothyreose (*Abbildung 7*). Bei drei Patienten bestand weiterhin eine isolierte fT4-Erniedrigung.



**Abbildung 7** Schilddrüsenstoffwechsellaage bei unterschiedlicher Levothyroxin Dosierung zum ersten Kontrollzeitpunkt – mit 50 µg waren die Patienten optimal mit einem euthyreoten Stoffwechsel eingestellt.

Nach der ersten Kontrollmessung wurde bei zehn Patienten keine Dosisänderung vorgenommen. Bei vier Patienten wurde die Levothyroxin Dosis auf 50 µg reduziert. Bei 3 Patienten, welche vorher 25 µg Levothyroxin einnahmen, wurde eine Dosissteigerung vorgenommen (auf 50 µg, 88 µg und 100 µg).

Bei 14 Patienten wurde eine zweite Kontrollmessung durchgeführt. Von diesen Patienten entwickelten zehn eine euthyreote Stoffwechsellaage, ein Patient entwickelte eine latente Hyperthyreose und bei drei Patienten bestand weiterhin eine isolierte fT4-Erniedrigung. In der Patientengruppe, in welcher 50 µg Levothyroxin eingenommen wurde, entwickelten zwei Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage, bei einem Patienten bestand eine latente Hyperthyreose und bei einem Patienten bestand weiterhin eine erniedrigte fT4-Stoffwechsellaage. Bei einer Dosis von 75 µg Levothyroxin entwickelten fünf Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage, bei zwei Patienten bestand weiterhin eine isolierte fT4-Erniedrigung. Drei Patienten erhielten 25 µg, 88 µg oder 100 µg Levothyroxin. Diese Patienten entwickelten alle eine euthyreote Stoffwechsellaage (Abbildung 8).



**Abbildung 8** Vergleich Schilddrüsenstoffwechsellaage zur ersten und zweiten Kontrollmessung – nach Anpassung der Levothyroxindosis konnte der Anteil der Patienten mit Euthyreose gesteigert und mit isolierter fT4-Erniedrigung reduziert werden.

### 3.2 Schilddrüsenwerte der Patientengruppe mit Levothyroxin

Zur besseren Differenzierung wurde das Patientenkollektiv zusätzlich in die beiden Patientengruppen mit und ohne isolierte fT4-Erniedrigung eingeteilt. Die Baselinewerte von TSH und fT3 wiesen im Vergleich beider Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (TSH  $p = 0,06$ ; fT3  $p = 0,83$ ). In beiden Kollektiven konnte bei den Schilddrüsenparametern TSH und fT3 sowie dem fT3/fT4-Quotient kein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen Werte vor Mitotanetherapie und im Verlauf festgestellt werden (*Tabelle 6, Tabelle 7*).

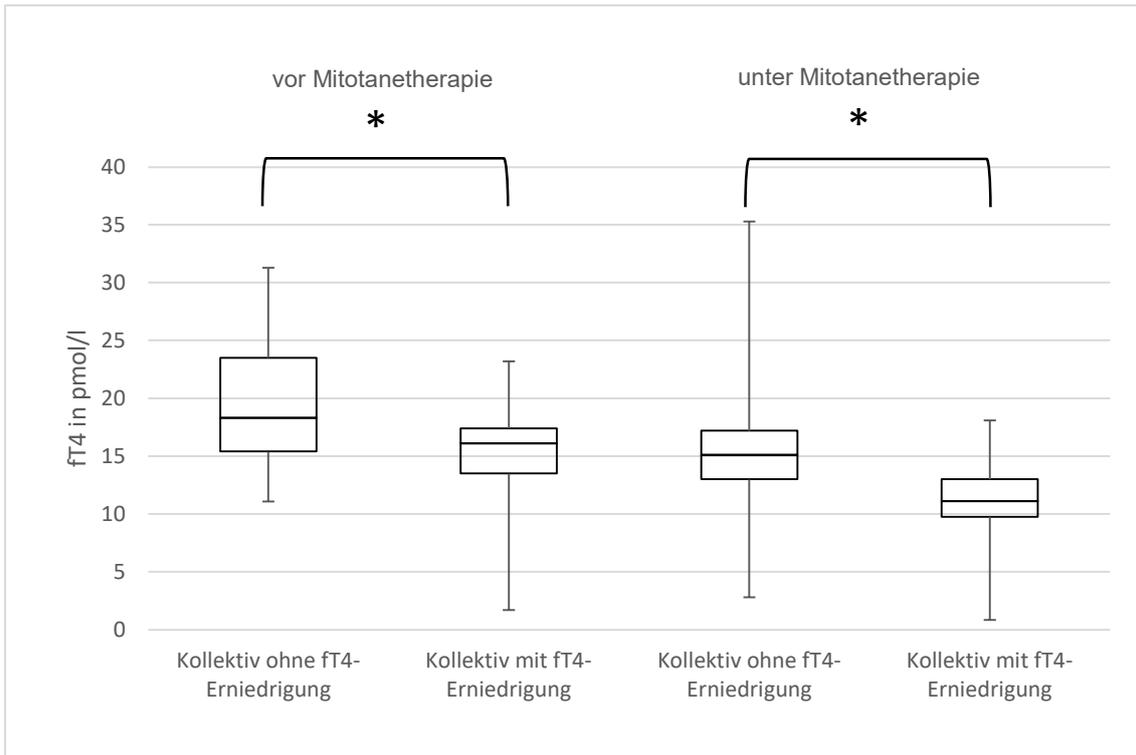
Bei Betrachtung der fT4-Werte fiel auf, dass Patienten, bei welchen im Verlauf keine isolierte fT4-Erniedrigung auftrat, signifikant höhere Baselinewerte ( $p < 0,001$ ) für fT4 aufwiesen als Patienten mit isolierter fT4-Erniedrigung (*Tabelle 6, Tabelle 7*). Im Patientenkollektiv mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage kam es unter Mitotanetherapie zu einer signifikanten fT4-Erniedrigung im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). Auch in der Patientengruppe ohne erniedrigte fT4-Stoffwechsellage kam es unter Therapie mit Mitotane zu einer signifikanten fT4-Erniedrigung ( $p < 0,001$ ), allerdings ohne dass die Referenzbereiche des Schilddrüsenstoffwechsels verlassen worden wären (*Abbildung 9*).

**Tabelle 6** Schilddrüsenparameter des Kollektivs ohne isolierte fT4-Erniedrigung – fT4 war unter Mitotanetherapie signifikant niedriger.

|   | Patientenkollektiv ohne isolierte fT4-Erniedrigung |                        |                     |
|---|--|------------------------|---------------------|
|   | Vor Mitotanetherapie                               | Unter Mitotanetherapie | Signifikanz p       |
| <b>TSH [mU/l]<br/>(Median, Range)</b>   | 0,50 (0,01 - 2,99)                                 | 0,30 (0,01 - 8,00)     | p = 0,55            |
| <b>fT3 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 4,30 (2,1 - 6,9)                                   | 4,08 (1,1 - 7,00)      | p = 0,06            |
| <b>fT4 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 18,3 (11,10 - 31,30)                               | 15,10 (2,8 - 3 5,30)   | <b>p &lt; 0,001</b> |
| <b>fT3/fT4-Quotient</b>                 | 0,23 (0,09 - 0,52)                                 | 0,25 (0,09 - 0,59)     | p = 0,35            |

**Tabelle 7** Schilddrüsenparameter des Kollektivs mit isolierter fT4-Erniedrigung – fT4 war unter Mitotanetherapie signifikant erniedrigt.

|   | Patientenkollektiv mit isolierter fT4-Erniedrigung |                     |                     |
|---|--|---------------------|---------------------|
|   | Vor Therapie                                       | Unter Therapie      | Signifikanz p       |
| <b>TSH [mU/l]<br/>(Median, Range)</b>   | 1,28 (0,01 - 4,5)                                  | 1,20 (0,01 - 6,30)  | p = 0,82            |
| <b>fT3 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 4,90 (1,60 - 8,30)                                 | 4,20 (0,89 - 21,70) | p = 0,71            |
| <b>fT4 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 15,56 (1,7 - 23,2)                                 | 11,18 (0,85 - 18,1) | <b>p &lt; 0,001</b> |
| <b>fT3/ fT4-Quotient</b>                | 0,28 (0,07 - 1,7)                                  | 0,38 (0,07 - 2,46)  | p = 0,13            |



**Abbildung 9** Vergleich fT4-Werte bei Patienten mit Levothyroxin-Einnahme mit und ohne isolierte fT4-Erniedrigung vor Beginn Mitotanetherapie und unter Mitotanetherapie – es ergab sich ein signifikant niedrigeres fT4 im Kollektiv mit fT4-Erniedrigung, vor und unter Mitotanetherapie.

### 3.3 Schilddrüsenwerte der Patientengruppe ohne Levothyroxin

Zur besseren Differenzierung wurde das Patientenkollektiv ebenfalls unter dem Aspekt eines Auftretens einer isolierten fT4-Erniedrigung eingeteilt. Die Baselinewerte von TSH und fT3 wiesen im Vergleich beider Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (TSH  $p = 0,15$ ; fT3  $p = 0,87$ ). In beiden Kollektiven konnte bei den Schilddrüsenparametern TSH und fT3 kein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen Werte vor Mitotanetherapie und im Verlauf festgestellt werden. Der fT3/fT4-Quotient stieg in beiden Patientengruppen unter Therapie statistisch signifikant an (Kollektiv mit isolierter fT4-Erniedrigung  $p = 0,02$ ; Kollektiv ohne isolierte fT4-Erniedrigung  $p = 0,02$ ) (*Tabelle 8, Tabelle 9*).

Bei Betrachtung der fT4-Werte war auffällig, dass Patienten, welche im Therapieverlauf eine isolierte fT4-Erniedrigung entwickelten, signifikant niedrigere Ausgangswerte aufwiesen, als Patienten ohne erniedrigte fT4-Stoffwechsellage ( $p = 0,03$ ) (*Tabelle 8, Tabelle 9*). Die fT4-Werte unter Therapie waren im Patientenkollektiv mit erniedrigtem fT4-Stoffwechsel ebenfalls signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Auch im Patientenkollektiv ohne Auftreten einer fT4-Erniedrigung sanken die fT4-Werte statistisch signifikant unter Mitotanetherapie ( $p < 0,001$ ), allerdings ohne dass dies zu einer Veränderung der zugeordneten Schilddrüsenstoffwechselkategorie führte (*Abbildung 10*).

**Tabelle 8** Schilddrüsenparameter des Kollektivs ohne isolierte fT4-Erniedrigung- fT4 war unter Mitotanetherapie signifikant niedriger.

|   | Patientenkollektiv ohne isolierte fT4-Erniedrigung |                     |                     |
|---|--|---------------------|---------------------|
|   | Vor Therapie                                       | Unter Therapie      | Signifikanz p       |
| <b>TSH [mU/l]<br/>(Median, Range)</b>   | 0,80 (0,01 - 3,50)                                 | 0,80 (0,01 - 3,90)  | p = 0,73            |
| <b>fT3 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 4,90 (1,2 - 10,2)                                  | 4,80 (1,2 - 10,9)   | p = 0,70            |
| <b>fT4 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 17,30 (10,30 - 30,00)                              | 14,2 (7,00 - 27,80) | <b>p &lt; 0,001</b> |
| <b>fT3/fT4-Quotient</b>                 | 0,28 (0,08 - 0,69)                                 | 0,33 (0,11 - 0,77)  | <b>p = 0,02</b>     |

**Tabelle 9** Schilddrüsenparameter des Kollektivs mit isolierter fT4-Erniedrigung - fT4 war unter Mitotanetherapie signifikant erniedrigt.

|   | Patientenkollektiv mit isolierter fT4-Erniedrigung |                    |                     |
|---|--|--------------------|---------------------|
|   | Vor Therapie                                       | Unter Therapie     | Signifikanz p       |
| <b>TSH [mU/l]<br/>(Median, Range)</b>   | 1,20 (0,18 - 5,76)                                 | 1,20 (0,02 - 5,70) | p = 0,30            |
| <b>fT3 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 5,19 (1,31 - 7,90)                                 | 4,79 (0,93 - 9,10) | p = 0,16            |
| <b>fT4 [pmol/l]<br/>(Median, Range)</b> | 14,75 (9,4 - 23,6)                                 | 11,2 (4,9 - 21,2)  | <b>p &lt; 0,001</b> |
| <b>fT3/fT4-Quotient</b>                 | 0,31 (0,19 - 0,56)                                 | 0,43 (0,1 - 1,45)  | <b>p = 0,02</b>     |

---



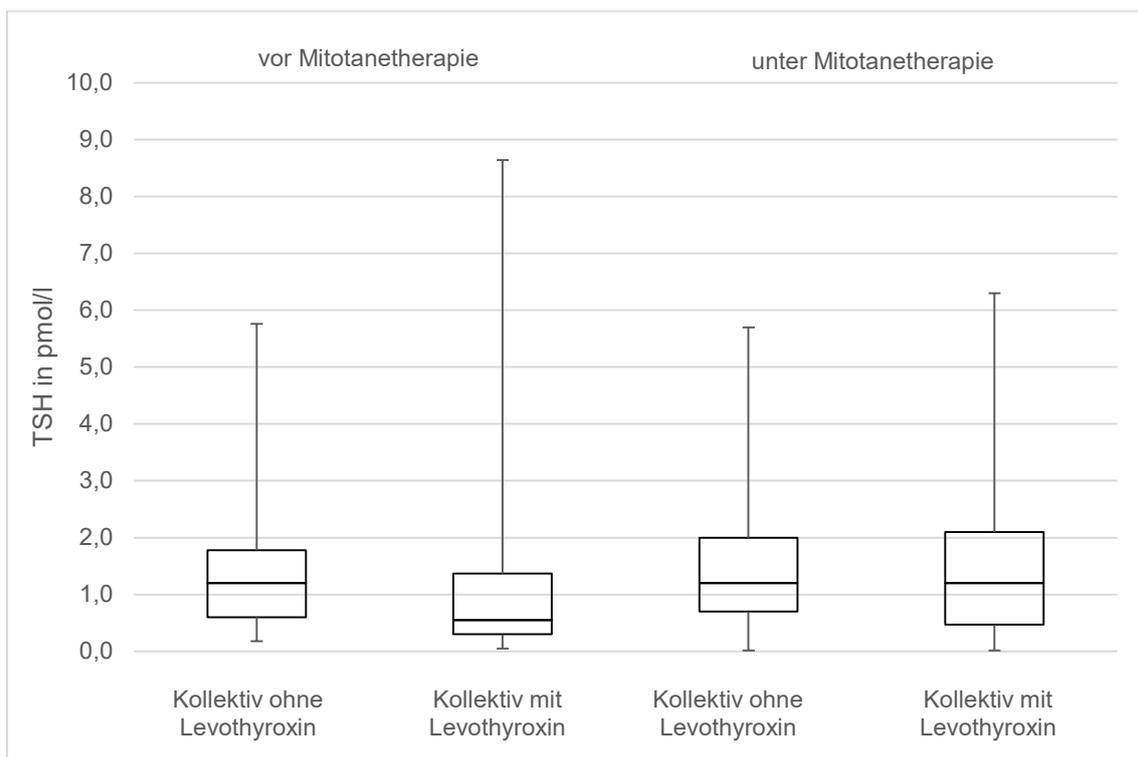
**Abbildung 10** Vergleich fT4-Werte bei Patienten ohne Levothyroxin-Substitution mit und ohne fT4-Erniedrigung vor Beginn Mitotanetherapie und unter Therapie - es ergab sich ein signifikant niedrigeres fT4 im Kollektiv mit fT4-Erniedrigung, vor und unter Mitotanetherapie.

### 3.4 Vergleich der beiden Kollektive mit fT4-Erniedrigung mit und ohne Levothyroxin-Substitution

Um zu überprüfen, welcher Einfluss bei einer Levothyroxin-Einnahme auf die Schilddrüsenwerte unter Mitotanetherapie bestand, wurden die Patienten mit isoliert erniedrigtem fT4 in der Gruppe mit Schilddrüsenmedikation mit der Gruppe ohne Schilddrüsenmedikation verglichen. TSH wies zwischen beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied, sowohl vor ( $p = 0,4$ ), als auch unter Therapie ( $p = 0,73$ ) auf (Abbildung 11).

fT3 unterschied sich vor Therapiebeginn nicht signifikant ( $p = 0,27$ ). Unter Therapie war fT3 in der Gruppe mit Schilddrüsenmedikation signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 12).

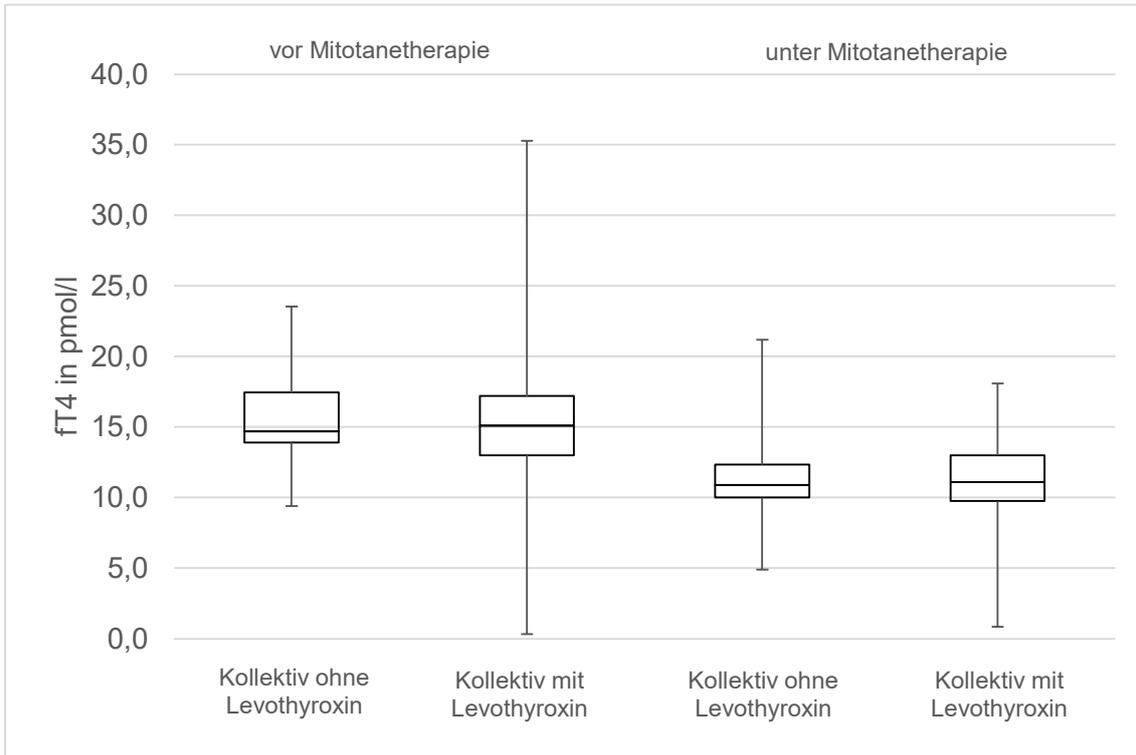
fT4 zeigte keinen signifikanten Unterschied, sowohl vor Therapie ( $p = 0,94$ ), als auch unter Therapie ( $p = 0,97$ ) (Abbildung 13).



**Abbildung 11** Vergleich TSH-Werte vor und unter Mitotanetherapie in den Patientenkollektiven mit/ ohne Levothyroxin-Substitution bei isolierter fT4-Erniedrigung – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.



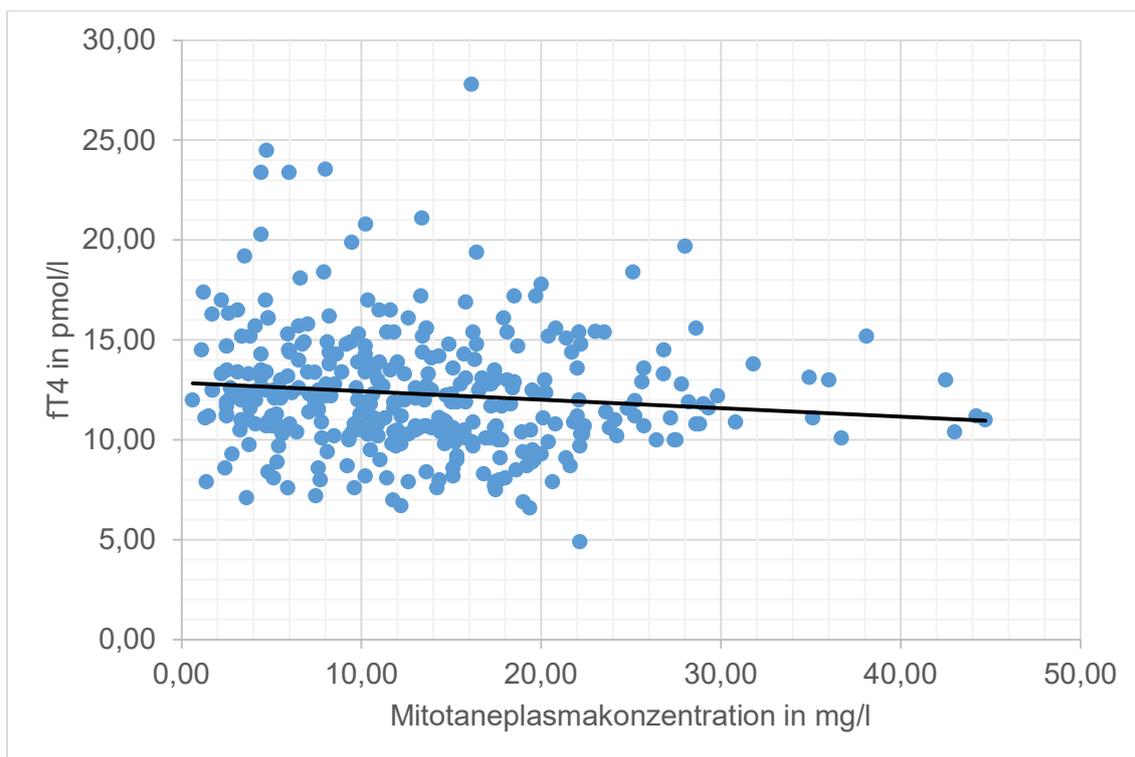
**Abbildung 12** Vergleich fT3-Werte vor und unter Mitotanetherapie in den Patientenkollektiven mit und ohne Levothyroxin-Substitution bei erniedrigtem fT4 – es zeigte sich unter Mitotanetherapie ein statistisch signifikanter Unterschied.



**Abbildung 13** Vergleich fT4-Werte vor und unter Mitotanetherapie in den Patientenkollektiven mit und ohne Levothyroxin-Substitution bei erniedrigtem fT4 – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### 3.5 Korrelation von Mitotanespiegel und fT4-Werten

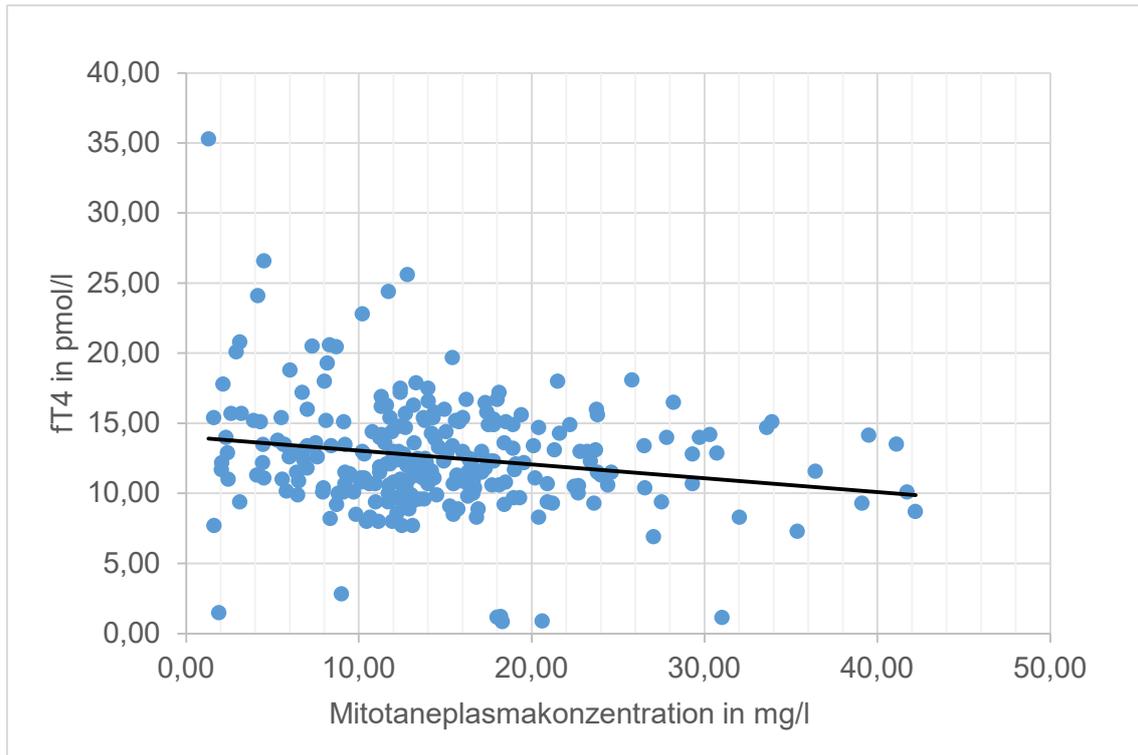
Um zu explorieren inwieweit die Mitotaneplasmakonzentration die Höhe des fT4-Werts beeinflusst, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. In der Patientengruppe ohne Schilddrüsenmedikamente betrug der Pearson  $r$  -0,07 ( $p = 0,15$ ), sodass keine signifikante Korrelation vorhanden war und sich kein Effekt zeigte (Abbildung 14).



**Abbildung 14** Korrelation fT4-Werte mit der Mitotaneplasmakonzentration bei Patienten ohne Schilddrüsenmedikation – es war keine signifikante Korrelation vorhanden.

Zusätzlich wurde im Patientenkollektiv ohne Schilddrüsenmedikation die Höhe der Mitotaneplasmakonzentration zwischen fT4-Werten  $\leq 11,00$  pmol/l und größer 11,00 pmol/l verglichen. Bei Patienten mit fT4-Werten  $\leq 11,00$  pmol/l betrug der Mitotanespiegel im Median 13,9 mg/l (Range 0,6 - 44,7 mg/l) und bei fT4-Werten größer 11,00 pmol/l betrug er im Median 11,9 mg/l (Range 1,2 - 75,9 mg/l), sodass kein signifikanter Unterschied der Mitotaneplasmakonzentration ersichtlich war ( $p = 0,28$ ).

In der Gruppe mit Schilddrüsenmedikamenten betrug der Korrelationskoeffizient -0,18 ( $p < 0,05$ ), sodass ein signifikanter, aber lediglich geringer Zusammenhang zwischen der Mitotaneplasmakonzentration und der Höhe des fT4-Werts existierte (Abbildung 15).



**Abbildung 15** Korrelation fT4-Mitotaneplasmakonzentration bei Patienten mit Schilddrüsenmedikation – es zeigte sich ein signifikanter, aber lediglich geringer Zusammenhang.

In der Patientengruppe mit Levothyroxin betrug die Mitotaneplasmakonzentration bei fT4-Werten  $\leq 11,00$  pmol/l im Median 14,3 mg/l (Range 1,6 - 42,2 mg/l) und bei fT4-Werten  $> 11,00$  pmol/l im Median 13,1 mg/l (Range 1,3 - 66,4 mg/l), so dass kein signifikanter Unterschied der Mitotaneplasmakonzentration in Abhängigkeit von der Höhe der fT4-Werte ersichtlich war ( $p = 0,12$ ).

### 3.6 Einfluss von Mitotane auf die Messung der Schilddrüsenhormone in einem In-vitro-Experiment

Zum Ausschluss von Messfehlern, welche eine fT4-Erniedrigung suggerieren, wurden zehn Patienten aus dem Routineaufkommen, ohne Nebennierenkarzinom und Mitotanetherapie, willkürlich für ein Laborexperiment ausgewählt. Es lag bei acht Patienten eine Euthyreose, bei einem Patienten eine subklinische Hyperthyreose und bei einem Patienten eine Hyperthyreose vor. Davon nahmen sechs Patienten im Median 75 µg (Range 37,5 µg-75 µg) Levothyroxin ein.

Es wurden drei Testreihen durchgeführt (*Tabelle 10*). Zunächst wurde von den zehn Patienten Blut abgenommen und TSH, fT3 und fT4 bestimmt. Anschließend wurden 200 µl der anonymisierten Restproben mit 20 µl Ethanol (als Kontrolle) versetzt. Nach 12 Stunden Inkubation bei Raumtemperatur wurden fT4, fT3 und TBG bestimmt. Weitere 200 µl der anonymisierten Restproben wurden mit 20 µl Mitotane versetzt. Dieses Gemisch wurde ebenfalls für 12 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend fT4, fT3 und TBG bestimmt. Die anonymisierten Restproben wurden sieben Tage gekühlt gelagert und anschließend noch einmal fT3, fT4 und TBG bestimmt. fT4, fT3 und TBG wiesen nach Zugabe von Ethanol keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Ausgangswert auf. Auch der Zusatz von Mitotane führte zu keiner signifikanten Veränderung des fT4-Werts. Nach 7 Tagen Lagerung zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Tabelle 10** Übersicht Testreihen in einem In-vitro-Experiment – es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

|            | <b>Ausgangs-<br/>wert</b> | <b>Ethanol-<br/>zugabe</b> | <b>p *</b> | <b>Mitotane-<br/>zugabe</b> | <b>p **</b> | <b>Inkubation<br/>für 7 Tage</b> | <b>p ***</b> |
|------------|---------------------------|----------------------------|------------|-----------------------------|-------------|----------------------------------|--------------|
| <b>fT3</b> | 5,1<br>(2,3 - 16,4)       | 5,9<br>(4,0 - 15,5)        | 0,66       | 5,4<br>(4,1 - 14,7)         | 0,79        | 4,7<br>(3,6 - 14,7)              | 0,88         |
| <b>fT4</b> | 15,9<br>(11,4 - 36,9)     | 17,00<br>(11,7 - 39,9)     | 0,73       | 17,00<br>(13,4 - 39,4)      | 0,65        | 15,9<br>(13,4 - 39,4)            | 0,98         |
| <b>TBG</b> | 18,00<br>(11,3 – 34,3)    | 18,00<br>(10,1 - 33,1)     | 0,96       | 16,3<br>(11,7 - 30,9)       | 0,77        | 21,00<br>(11,7 - 37,7)           | 0,38         |

\* Signifikanz, Ausgangswert vs. Ethanol

\*\* Signifikanz, Ausgangswert vs. Mitotane

\*\*\* Signifikanz, Ausgangswert vs. Inkubation

## **4 Diskussion**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es bisher nur wenige Studien mit kleinen Patientenkohorten, die eine Auswirkung von Mitotane auf den Schilddrüsenstoffwechsel beschreiben [96–100]. Ziel war es, die Veränderungen des Schilddrüsenstoffwechsels aufgrund von Mitotane-Einnahme mit einer großen Patientenkohorte genauer zu untersuchen und auszuwerten. Dabei wurde zusätzlich zu dem Patientenkollektiv ohne Schilddrüsenmedikation gesondert eine Patientengruppe mit Schilddrüsenmedikation betrachtet.

#### **4.1 Inzidenz der erniedrigten fT4-Konstellation unter Mitotanetherapie**

Vorangegangene Studien hatten bereits eine isolierte fT4-Erniedrigung beschrieben [96–98, 101]. Das Ergebnis konnte in dieser Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Bei Behandlung mit Mitotane trat in durchschnittlich 59 % der Fälle eine isolierte fT4-Erniedrigung zu irgendeinem Zeitpunkt nach Mitotanegabe auf. Im Vergleich zu anderen Studien wurde eine getrennte Betrachtung von Patienten mit Einnahme von Levothyroxin und ohne medikamentöse Behandlung vorgenommen. In der Gruppe ohne Schilddrüsen-Medikamente waren 60 % von einer erniedrigten fT4-Stoffwechsellage betroffen, davon waren in 59 % der Fälle Patienten von einer persistierenden fT4-Erniedrigung betroffen. Bei vorher euthyreoten Patienten trat zu 66 % erniedrigtes fT4 auf. Bei Patienten mit Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten trat erniedrigtes fT4 in 57 % der Fälle auf, bei 64 % der Patienten blieb fT4 persistent erniedrigt. Bei den vorher euthyreoten Patienten entwickelten 72 % eine erniedrigte fT4-Stoffwechsellage.

In der Studie von Daffara et. al und Marshall et. al wird ein unveränderter, normwertiger TSH und fT3-Wert unter Mitotanetherapie beschrieben [96, 97]. Diese Aussage konnte ebenfalls mit dieser Arbeit bestätigt werden. Sowohl in der Patientengruppe mit Schilddrüsenmedikation, als auch ohne, war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schilddrüsenwerte TSH und fT3 vor Mitotanetherapie und der Werte unter Therapie festzustellen. Da fT3 auch unter Mitotanetherapie normwertig bleibt, scheint der Abbau von T4 zu T3 durch die Dejodase nicht gestört zu sein. Dem erniedrigten fT4-Stoffwechsel könnte als mögliche Ursache eine durch Mitotane bedingte Erhöhung der Konzentration von Thyroxin-bindendem Globulin zugrunde liegen, sodass Thyroxin vermehrt in der biologisch inaktiven Form T4 gebunden wird. Eine Studie von Sacerdote et. al konnte nachweisen, dass nur fT4 erniedrigt ist, jedoch nicht T4 [98].

## 4.2 Betrachtung der fT4-Werte

Bei der Auswertung der medianen fT4-Werte der jeweiligen Patientengruppen fiel auf, dass diese Werte in den Kollektiven mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage signifikant niedriger waren als bei den Patientenkollektiven ohne fT4-Erniedrigung (Patientengruppe mit Schilddrüsenmedikation 18,3 pmol/l vs. 15,65 pmol/l; Patientengruppe ohne Schilddrüsenmedikation 17,3 pmol/l vs. 14,75 pmol/l). Unter Mitotanetherapie konnte sowohl in den Gruppen mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage, als auch ohne isoliert erniedrigtes fT4 ein Absinken des fT4-Wertes beobachtet werden. Jedoch kam es nicht in jedem Fall zu einer Änderung des Schilddrüsenstoffwechsels mit der Stoffwechsellage „erniedrigtes fT4“, also einem Absinken des fT4 unter die untere Referenzbereichsgrenze. Betroffen waren vor allem Patienten, welche schon vor Mitotanetherapie einen niedrigeren fT4-Wert aufwiesen. Es stellt sich daher die Frage, ob es sich bei dem Absinken des fT4 lediglich um eine Laborkonstellation handelt, bei der es aufgrund der Referenzwerte zu einer Pathologie kommt, wenn ohnehin die individuelle Plasmakonzentration von fT4 bereits niedrig ist. Möglicherweise wäre es wirksam, den fT4-Wert schon vor Therapiebeginn gezielt durch die Gabe von T4 zu steigern, um eine erniedrigte fT4-Stoffwechsellage zu vermeiden.

Die Studie von Russo et.al beschreibt einen erhöhten fT3/fT4-Quotienten unter Mitotanetherapie, welcher eine kompensatorisch vermehrte Umwandlung von T4 zu T3, als Ausdruck einer zentralen Hypothyreose, widerspiegeln soll [101]. In der vorliegenden Dissertation änderte sich der fT3/fT4-Quotient in der Gruppe mit Schilddrüsenmedikation nicht signifikant. In der Gruppe ohne Schilddrüsenmedikation erhöht sich der fT3/fT4-Quotient signifikant. Möglicherweise ist nicht eine zentrale Hypothyreose die Ursache des erhöhten fT3/fT4-Verhältnisses, sondern dieser kommt lediglich aufgrund des deutlichen Absinkens des fT4- und des unveränderten fT3-Werts zustande.

### **4.3 Vergleich der Patientenkollektive mit und ohne Levothyroxin**

In vorangegangenen Studien wurde über eine Co-Medikation mit Levothyroxin nicht berichtet, beziehungsweise es als Ausschlusskriterium angesehen, wie in der Studie von Daffara et. al [97]. Levothyroxin scheint in der Dosis (50-125 µg), wie es in der vorliegenden Dissertation gegeben wurde, keinen relevanten Einfluss auf die Vermeidung der Entwicklung eines erniedrigten fT4-Schilddrüsenstoffwechsels zu haben, da es zwischen der Gruppe mit und ohne Schilddrüsenmedikation keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten von isoliert erniedrigtem fT4 gab.

### **4.4 Gabe von Levothyroxin bei Patienten mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage**

Bei der, an retrospektiv ausgewählten Patienten mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage, erfolgten Einnahme von Levothyroxin, zeigte sich im Therapieansprechen ein inhomogenes Bild. So bestand zum zweiten Kontrollzeitpunkt bei 21 % der Patienten auch nach Dosisanpassung weiterhin eine erniedrigte fT4-Stoffwechsellage. Bei 71 % der Patienten entwickelte sich ein euthyreoter Stoffwechsel. Betrachtet man isoliert die Normalisierung der Schilddrüsenwerte, konnte anhand der therapeutischen Gabe von Levothyroxin kein generelles Behandlungsschema aufgezeigt werden, da der Levothyroxin-Bedarf sehr unterschiedlich zu sein scheint. Eine Anfangsdosis von 50 µg scheint für den Einstieg geeignet zu sein. Das inhomogene Therapieansprechen und das Fortbestehen einer erniedrigten fT4-Stoffwechsellage können möglicherweise durch eine enterale Resorptionsstörung bedingt sein, sodass Thyroxin nicht in ausreichender Menge aufgenommen werden kann. Eine andere potentielle Ursache ist, dass Mitotane durch Erhöhung von TBG T4 vermehrt bindet und das freie fT4 absinkt. Erst bei ausreichender Sättigung kann eine Wirkung auf den Schilddrüsenstoffwechsel erreicht werden. Ein wesentlicher Nachteil der Untersuchung ist das Fehlen klinischer Daten zum Befinden der Patienten vor bzw. nach Einleitung einer Substitution von Levothyroxin.

#### 4.5 Einfluss der Mitotaneplasmakonzentration

Zudem untersuchten wir, ob eine mögliche Abhängigkeit der Schilddrüsenwerte von der Mitotaneplasmakonzentration vorhanden ist. In der Studie von Daffara et. al wird eine negative Korrelation des fT4-Wertes in Abhängigkeit vom Mitotanespiegel beschrieben [97]. In der Studie von Kerkhofs et. al wurde nach 12 Wochen Mitotanegabe aufgezeigt, dass fT4 bei Patienten mit einem Mitotanespiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs niedriger ist, als wenn sich Mitotane im Normbereich befindet [105]. Dieses Ergebnis konnte in dieser Arbeit nur zum Teil nachgewiesen werden. In der Patientengruppe mit Schilddrüsenmedikation zeigte sich eine schwach negative Korrelation der Mitotaneplasmakonzentration und des fT4-Wertes, welche aber nicht signifikant war und keine Effektstärke hatte. Zudem ergab sich auch kein signifikanter Unterschied der Höhe des Mitotanespiegels bei fT4-Werten  $\leq 11,0$  pmol/l und  $> 11,0$  pmol/l ( $p = 76$ ). Im Patientenkollektiv ohne Schilddrüsenmedikation gab es eine schwache signifikante negative Korrelation der Mitotaneplasmakonzentration und des fT4-Wertes ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,004$ ) mit geringer Effektstärke, jedoch auch keinen signifikanten Unterschied der Höhe des Mitotanespiegels bei fT4-Werten  $\leq 11,0$  pmol/l und  $> 11,0$  pmol/l ( $p = 0,12$ ). Somit kann lediglich bedingt mithilfe der Höhe der Mitotaneplasmakonzentration eine Vorhersage zur Entwicklung des fT4-Wertes getroffen werden. Bei einem erhöhten Mitotanespiegel scheint eine erniedrigte fT4-Konstellation tendenziell vermehrt aufzutreten. Dies könnte damit begründet werden, dass eine erhöhte Mitotanekonzentration einen stärkeren Einfluss auf die TBG-Bildung hat und somit vermehrt fT4 gebunden werden kann.

#### **4.6 Einfluss von Mitotane auf die Messung der Schilddrüsenhormone in einem In-vitro-Experiment**

In einer Studie aus dem Jahr 1980 wird vermutet, dass die fT4-Erniedrigung durch eine Interaktion mit dem Thyroxin-bindenden Globulin Assay suggeriert wird [106]. Mit einem In-vitro-Experiment konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass die erniedrigte fT4-Stoffwechsellage nicht durch einen labortechnischen Fehler entsteht oder Veränderungen durch längere Lagerung zustande kommen. Dazu wurde zufällig gewählten anonymisierten Restproben Mitotane, beziehungsweise das Lösemittel Ethanol, zugegeben. Nach 12 Stunden und nach einer Woche wurde TBG, fT3 sowie fT4 gemessen. Bei keinem der Werte kam es zu einer signifikanten Veränderung. Die gemessenen Werte von fT3, fT4 und TBG unterlagen lediglich der zufälligen Messabweichung. Die Studie von Blanchet et. al kam ebenfalls mithilfe eines In-vitro-Experimentes zu diesem Ergebnis [107], wie auch Sacerdote et. al [108]

#### **4.7 Mögliche Ursachen der Entstehung von isoliert erniedrigtem fT4**

Die Entstehung einer fT4-Erniedrigung aufgrund messtechnischer Fehler im Immunoassay konnte mit Hilfe des im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Laborversuches ausgeschlossen werden. Nach wie vor ist der Pathomechanismus, welcher zur isolierten fT4-Erniedrigung führt, nicht vollständig geklärt. Marshall et. al und van Seeters et. al gehen davon aus, dass die TBG Konzentration durch Mitotane erhöht wird oder Mitotane mit Thyroxin um die Bindungsstellen an TBG konkurriert [96, 99]. Daffara stellte die weitere Hypothese auf, dass Mitotane die Dejodase, welche fT4 in fT3 umwandelt, in irgendeiner Art beeinflusst [97]. Da die fT3-Konzentrationen auch unter Mitotanetherapie im Normbereich bleiben, spricht dies eher gegen eine gesteigerte Dejodierung. Zatelli wies 2010 in einem In-vitro-Versuch nach, dass sowohl die TSH-Sekretion und Expression gehemmt werden, als auch die Stimulation von TSH durch TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon). Aus diesem Grund gingen Zatelli et. al von einer zentralen Hypothyreose aus. 1991 wurde eine Studie von van Seeters an allerdings nur 3 Patienten durchgeführt, welche ebenfalls eine zentrale Hypothyreose beschreibt [99]. Die 2016 durchgeführte Studie von Blanchet et al. geht davon aus, dass das Absinken von fT4 nicht durch eine verminderte Bildung von TSH im Hypothalamus zustande kommt [107]. TSH und fT3 veränderten sich in der vorliegenden Dissertation in beiden Studienpopulationen unter Mitotanetherapie nicht signifikant.

Anhand unserer Daten postulieren wir, dass keine zentrale Hypothyreose die Ursache der durch Mitotane bedingten Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel darstellt. Eine Levothyroxin-Einnahme bewirkte nicht in allen Fällen eine Veränderung des Schilddrüsenstoffwechsels zugunsten eines euthyreoten Stoffwechsels. Möglicherweise besteht ein gesteigerter fT4-Metabolismus, der zum Absinken von fT4 führt. Da fT4 auch nach therapeutischer Levothyroxin-Gabe nicht regelhaft ansteigt, könnte auch eine enterale Resorptionsstörung, bedingt durch Mitotane, vorliegen.

## 4.8 Limitationen

Die bisher veröffentlichten Studien zur Veränderung des Schilddrüsenstoffwechsels bei Mitotanetherapie stützen sich auf recht kleine Patientenkohorten. In diese Arbeit konnten 129 Patienten eingeschlossen und eine große Anzahl repräsentativer Daten extrahiert werden. Somit konnten bisherige Hypothesen zu Ursachen validiert, beziehungsweise falsifiziert werden und neue Hypothesen wurden aufgestellt.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurde bei vielen Patientenseren kein Schilddrüsenprofil in Auftrag gegeben oder nur unvollständig erfasst, sodass viele Patienten ausgeschlossen werden mussten. Oft wurden die Schilddrüsenwerte in keinem geregelten Zeitabstand untersucht, sodass die Datendichte bei jedem Patienten sehr unterschiedlich war. Dadurch ergaben sich Lücken und mögliche verpasste Ereignisse. Um eine höhere Datendichte zu erreichen, wurden 1 % der Daten im hauseigenen Labor nachbefundet und 10 % der Daten aus Fremdlaboren herausgesucht und in die Referenzbereiche des Universitätsklinikums Würzburg eingruppiert.

Die Gruppe der Patienten mit Schilddrüsenmedikation war mit 44 Patienten deutlich kleiner als die Gruppe der Patienten ohne Schilddrüsenmedikation mit 85 Patienten. Dadurch ist diese Gruppe nicht so repräsentativ und es ergeben sich mögliche Bias im Vergleich der beiden Datengruppen.

Bei dem Versuch mit kontrollierter Levothyroxin-Einnahme, gab es ebenfalls Limitationen. Zum einen war die Patientenkohorte sehr klein, zum anderen gab es keinen geregelten zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen Kontrollmessungen. Leider konnte retrospektiv nicht ermittelt werden, ob es durch die Substitutionstherapie nach Eintreten einer erniedrigten fT4-Stoffwechsellage auch zu einer klinischen Besserung kam, wenn sich die peripheren Schilddrüsenwerte normalisierten.

Zusammenfassend können die Fragestellungen dieser Arbeit wie folgt beantwortet werden:

1. Die fT4-Erniedrigung, welche bereits in kleineren Studien aufgezeigt wurde, konnte in dieser Studie auch für eine größere Kohorte bestätigt werden.
2. Von einer fT4-Erniedrigung war auch die Gruppe der Patienten mit Levothyroxin-Einnahme betroffen.
3. Die therapeutische Einnahme von Levothyroxin, bei Auftreten von erniedrigtem fT4, zeigte ein sehr inhomogenes Therapieansprechen und führte bei individueller Therapieanpassung bei 71 % der Patienten zu einer Normalisierung des Schilddrüsenstoffwechsels.
4. Bei einem erhöhten Mitotanespiegel scheint eine erniedrigte fT4-Konstellation vermehrt aufzutreten.
5. Der konkrete physiologische Pathomechanismus konnte nicht abschließend identifiziert werden. Es wurden eine enterale Resorptionsstörung oder ein gesteigerter fT4-Metabolismus diskutiert.

## 5 Zusammenfassung

Bisher gibt es nur sehr wenige Studien mit kleinen Patientenkollektiven, die eine Veränderung des Schilddrüsenstoffwechsels unter Mitotanetherapie genauer untersuchen. Mithilfe des Würzburger Nebennierenkarzinomregisters konnten in die vorliegende Arbeit 129 Patienten eingeschlossen und deren Patientendaten retrospektiv ausgewertet werden. Somit konnte insbesondere die Frage des veränderten Schilddrüsenstoffwechsels in den Patientengruppen ohne Schilddrüsenmedikation und mit Medikation untersucht und ein möglicher Einfluss der Einnahme von Levothyroxin beantwortet werden. Bei der Auswertung der Patientendaten zeigte sich, dass eine isolierte fT4-Erniedrigung in beiden Patientengruppen sehr häufig auftritt. Bei Auswertung der fT4-Werte war auffällig, dass Patienten mit einer erniedrigten fT4-Stoffwechsellage unter Mitotanetherapie, schon vor Therapiebeginn signifikant niedrigere Ausgangswerte aufwiesen. TSH und fT3 zeigten keine signifikante Veränderung in beiden Patientenkollektiven unter Mitotanetherapie, womit eine zentrale Hypothyreose unwahrscheinlich erscheint. Da der Mitotanespiegel nur mit geringer, bzw. keiner Effektstärke mit dem fT4-Wert korrelierte, kann mithilfe der Höhe der Mitotaneplasmakonzentration keine definitive Vorhersage zur Entwicklung des fT4-Wertes gemacht werden. Mithilfe eines In-vitro-Experimentes konnte widerlegt werden, dass isoliert erniedrigtes fT4 aufgrund eines messtechnischen Fehlers im Labor entsteht. Klinisch sollten die Schilddrüsenwerte TSH, fT3 sowie fT4 vor Einleitung einer Therapie mit Mitotane bestimmt werden und im Verlauf kontrolliert werden. Um eine unentdeckte fT4-Erniedrigung zu vermeiden, ist es ratsam, nicht nur TSH sondern zusätzlich fT3 und fT4 zu bestimmen. Unklar ist, ob die häufige fT4-Erniedrigung tatsächlich klinisch relevant ist. Eine durchgeführte, kontrollierte Levothyroxin-Gabe bei Patienten mit erniedrigter fT4-Stoffwechsellage zeigte, dass bei regelmäßiger Kontrolle der Schilddrüsenparameter und individueller Levothyroxin-Dosisanpassung eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests in 71 % erreicht werden konnte. Ein allgemeiner Behandlungsstandard konnte nicht erkannt werden, da der Bedarf an Levothyroxin sehr unterschiedlich war. Eine Anfangsdosis von 50 µg scheint empfehlenswert und sollte anschließend abhängig von den Laborwerten in den Verlaufskontrollen angepasst werden. Insgesamt zeigt diese Arbeit erstmals in einer großen Kohorte, wenn auch mit eingeschränkter Aussagekraft aufgrund der retrospektiven Erhebung, die Häufigkeit und Art und Weise der Veränderungen von Schilddrüsenfunktionstests unter einer Mitotanetherapie und ermöglicht so bei behandelnden Ärzten eine genauere Einschätzung der Relevanz dieser Nebenwirkung.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Greten H, Rinninger F, Greten T, Amling M (Hrsg.). *Innere Medizin: 395 Tabellen*. 13 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 565-583
- 2 Sobotta J, Welsch U (Hrsg.). *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie : mit 823 Abbildungen und 21 Tabellen*. 2 Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2006. 432-438
- 3 Benninghoff A, Drenckhahn D, Waschke J, Asan E, Benninghoff-Drenckhahn (Hrsg.). *Taschenbuch Anatomie*. München: Elsevier Urban & Fischer; 2011. 368-370
- 4 Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen*. 3 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. 421-426
- 5 Drenckhahn D, Asan E, Benninghoff A (Hrsg.). *Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. 16 Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2004. 206-214
- 6 Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA. *Fundamentals of toxicologic pathology*. 2 Aufl. Amsterdam: Elsevier; 2010
- 7 Ackermann H. *Allex - Alles fürs Examen: Das Kompendium für die 2. ÄP*. 2 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. 134
- 8 Baghai T. et al. *Polymorphismen des Angiotensin-Converting-Enzym-Gens beeinflussen depressive Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen*. Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie; 009; 10 (4), 24-33
- 9 Baudin E. *Adrenocortical carcinoma*. Endocrinol Metab Clin North Am; 44 (2) 2015: 411–434
- 10 Fassnacht M., Allolio B. *Clinical management of adrenocortical carcinoma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; 23 (2) 2009: 273–289
- 11 Bischoff M. *Urologische Raritäten mit meist schlechter Prognose*. MMW Fortschr Med; 160 (13) 2018: 16
- 12 Wajchenberg B., et al. *Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations*. Cancer; 88 (4) 2000: 711–736
- 13 Luton J. P, et al. *Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy*. N Engl J Med; 322 (17) 1990: 1195–1201
- 14 Hsing A. W, et al. *Risk factors for adrenal cancer: An exploratory study*. Int. J. Cancer; 65 (4) 1996: 432–436
- 15 Rodriguez-Galindo C., et al. *Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children*. Pediatr Blood Cancer; 45 (3) 2005: 265–273
- 16 Pianovski M. AD, et al. *Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil*. Pediatr Blood Cancer; 47 (1) 2006: 56–60
- 17 Else T., et al. *Adrenocortical carcinoma*. Endocr Rev; 35 (2) 2014: 282–326
- 18 Deutschbein F. *Erste Europäische Leitlinie zum Nebennieren-Inzidentalom*. Bayerisches Ärzteblatt; 4 2017: 144 ff.
- 19 Boland G. W, et al. *Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature*. AJR Am J Roentgenol; 171 (1) 1998: 201–204
- 20 Blake M. A, Cronin C. G, Boland G. W. *Adrenal imaging*. AJR Am J Roentgenol; 194 (6) 2010: 1450–1460
- 21 Fassnacht M., et al. *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. Eur J Endocrinol; 175 (2) 2016: G1-G34

- 22 Bancos I., et al. *Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study.* The Lancet Diabetes & Endocrinology; 8 (9) 2020: 773–781
- 23 Ebbehøj A., et al. *Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study.* The Lancet Diabetes & Endocrinology; 8 (11) 2020: 894–902
- 24 Fassnacht M., et al. *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.* Eur J Endocrinol; 179 (4) 2018: G1-G46
- 25 Fassnacht M., et al. *Diagnostik und Therapie des Nebennierenrinden-Karzinoms.* Dtsch Arztebl 2005; 102(23): A-1670 / B-1403 / C-1324
- 26 Herold G. *Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Selbstverl.; 2014. 789
- 27 Johanssen S., et al. *Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany.* Dtsch Arztebl Int; 107 (50) 2010: 885–891
- 28 Hennings J., et al. *11Cmetomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings.* J Clin Endocrinol Metab; 91 (4) 2006: 1410–1414
- 29 Gaujoux S., Mihai R. *European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma.* Br J Surg; 104 (4) 2017: 358–376
- 30 Stigliano A., et al. *Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE).* J Endocrinol Invest; 39 (1) 2016: 103–121
- 31 Arlt W., et al. *Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors.* J Clin Endocrinol Metab; 96 (12) 2011: 3775–3784
- 32 Schweitzer S., et al. *Plasma steroid metabolome profiling for the diagnosis of adrenocortical carcinoma.* Eur J Endocrinol; 180 (2) 2019: 117–125
- 33 Fassnacht M., Kenn W., Allolio B. *Adrenal tumors: how to establish malignancy ?* J Endocrinol Invest; 27 (4) 2004: 387–399
- 34 Allolio B., Fassnacht M. *Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update.* J Clin Endocrinol Metab; 91 (6) 2006: 2027–2037
- 35 Berruti A., et al. *Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol; 23 Suppl 7 2012: vii131-8
- 36 Beuschlein F., et al. *Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection.* J Clin Endocrinol Metab; 100 (3) 2015: 841–849
- 37 Libé R., et al. *Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study.* Ann Oncol; 26 (10) 2015: 2119–2125
- 38 Bharwani N., et al. *Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI.* AJR Am J Roentgenol; 196 (6) 2011: W706-14
- 39 Katz R. L., Shirkhoda A. *Diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patient. Results of a clinical, radiologic, and fine-needle aspiration study.* Cancer; 55 (9) 1985: 1995–2000

- 40 Bancos I., et al. *Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Endocrinol; 175 (2) 2016: R65-80
- 41 McCorkell S. J, Niles N. L. *Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake.* AJR Am J Roentgenol; 145 (1) 1985: 113114
- 42 Fassnacht M., et al. *Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification.* Cancer; 115 (2) 2009: 243–250
- 43 Fassnacht M., Wittekind C., Allolio B. *Aktuelle TNM-Klassifikationssysteme fuer das Nebennierenkarzinom.* Pathologe; 31 (5) 2010: 374–378
- 44 Maiter D., et al. *Efficacy and safety of mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 34 Belgian patients.* Ann Endocrinol (Paris); 77 (5) 2016: 578–585
- 45 Gonzalez R. J, et al. *Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma.* Surgery; 142 (6) 2007: 867-75; discussion 867-75
- 46 Harrison L. E. *Pathologic Features of Prognostic Significance for Adrenocortical Carcinoma After Curative Resection.* Arch Surg; 134 (2) 1999: 181
- 47 Berruti A., et al. *Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer.* Eur Urol; 65 (4) 2014: 832–838
- 48 Stojadinovic A., et al. *Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization.* J Clin Oncol; 20 (4) 2002: 941–950
- 49 Assie G., et al. *Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab; 92 (1) 2007: 148–154
- 50 Dackiw A. P, et al. *Adrenal cortical carcinoma.* World J Surg; 25 (7) 2001: 914–926
- 51 Kendrick M. L, et al. *Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo?* Arch Surg; 136 (5) 2001: 543–549
- 52 Reibetanz J., et al. *Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma.* Ann Surg; 255 (2) 2012: 363–369
- 53 Reibetanz J., et al. *Patterns of Lymph Node Recurrence in Adrenocortical Carcinoma: Possible Implications for Primary Surgical Treatment.* Ann Surg Oncol; 26 (2) 2019: 531–538
- 54 Swan R. Z, et al. *Adrenocortical carcinoma with intracaval extension to the right atrium: resection on cardiopulmonary bypass.* Ann Surg Oncol; 19 (4) 2012: 1275
- 55 Hedican S. P, Marshall F. F. *Adrenocortical carcinoma with intracaval extension.* J Urol; 158 (6) 1997: 2056–2061
- 56 Pollock RE. *Advanced therapy in surgical oncology.* Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2008
- 57 Terzolo M., et al. *Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer--working through uncertainty.* J Clin Endocrinol Metab; 94 (6) 2009: 18791880
- 58 Shen W. T, Sturgeon C., Duh Q.-Y. *From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: The surgical management of adrenal tumors.* J. Surg. Oncol.; 89 (3) 2005: 186–192
- 59 Jurowich C., et al. *Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature.* Horm Metab Res; 45 (2) 2013: 130–136

- 60 Schulick R. D, Brennan M. F. *Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma*. *Ann Surg Oncol*; 6 (8) 1999: 719–726
- 61 Stigliano A., et al. *New insights and future perspectives in the therapeutic strategy of adrenocortical carcinoma (Review)*. *Oncol Rep*; 37 (3) 2017: 1301–1311
- 62 Sabolch A., et al. *Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 80 (5) 2011: 1477–1484
- 63 Fassnacht M., et al. *Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*; 91 (11) 2006: 4501–4504
- 64 EMA. *Scientific Discussion. Im Internet: www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Scientific\_Discussion/human/000521/WC500047232.pdf*; Stand: 16.04.2021
- 65 EMA. *Lysodren- Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Im Internet: www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-\_Summary\_for\_the\_public/human/000521/WC500047230.pdf*; Stand: 16.04.2021
- 66 Megerle F., et al. *Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*; 103 (4) 2018: 1686–1695
- 67 Pommier R. F, Brennan M. F. *An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma*. *Surgery*; 112 (6) 1992: 963-70; discussion 970-1
- 68 Terzolo M., et al. *Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma*. *N Engl J Med*; 356 (23) 2007: 2372–2380
- 69 Dralle H. *Kein Vorteil fuer adjuvante Mitotanetherapie nach Adrenalektomie beim Nebennierenrindenzkarzinom*. *Chirurg*; 87 (11) 2016: 980
- 70 Bodie B., et al. *The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma*. *J Urol*; 141 (2) 1989: 257–260
- 71 Berruti A., et al. *Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*; 102 (4) 2017: 1358–1365
- 72 *Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Im Internet: www.orpha.net/data/eth/DE/ID67514DE.pdf*; Stand: 30.04.2021
- 73 Waszut U., Szyszka P., Dworakowska D. *Understanding mitotane mode of action*. *J Physiol Pharmacol*; 68 (1) 2017: 13–26
- 74 Sinsheimer J. E, Freeman C. J. *Mitotane (1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane) metabolism in perfusion studies with dog adrenal glands*. *Drug Metab Dispos*; 15 (2) 1987: 267–269
- 75 Hart M. M, Straw J. A. *Effect of 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane in vivo on baseline and adrenocorticotrophic hormone-induced steroid production in dog adrenal slices*. *Biochem Pharmacol*; 20 (7) 1971: 1689–1691
- 76 Sbiera S., et al. *Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells*. *Endocrinology*; 156 (11) 2015: 3895–3908
- 77 Kroiss M., et al. *Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma*. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 75 (5) 2011: 585–591
- 78 Terzolo M., et al. *Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21 (3) 2014: 159–165

- 79 Patienteninfo. *Patienteninformation des Universitätsklinikum Würzburg. Im Internet: www.ukw.de/fileadmin/uk/medizin\_1/endokrinologie/Deutsche\_Nebennierenkarzinom-Studiengruppe/ENSAT-Patienteninformation-Wuerzburg-Version2-25.10.2012-final.pdf*; Stand: 16.04.2021
- 80 Bates S. E., et al. *Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/P-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas*. *J Clin Endocrinol Metab*; 73 (1) 1991: 18–29
- 81 Fassnacht M., et al. *Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma*. *N Engl J Med*; 366 (23) 2012: 2189–2197
- 82 Le Tourneau C., et al. *Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: Phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial*. *J Immunother Cancer*; 6 (1) 2018: 111
- 83 Carneiro B. A., et al. *Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 104 (12) 2019: 6193–6200
- 84 Raj N., et al. *PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma*. *JCO*; 38 (1) 2020: 71–80
- 85 Kroiss M., et al. *Objective response and prolonged disease control of advanced adrenocortical carcinoma with cabozantinib*. *J Clin Endocrinol Metab* 2020
- 86 *Amboss-Wissen. Im Internet: www.amboss.com/de/wissen/Schilddr%C3%BCse*; Stand: 06.05.2021
- 87 Pappa T., Ferrara A. M., Refetoff S. *Inherited defects of thyroxine-binding proteins*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 29 (5) 2015: 735–747
- 88 Patti M. *Hormone: Eine Übersicht*. 4 Aufl. Norderstedt: Books on Demand GmbH; 2007
- 89 Klein E. *Die Schilddrüse: Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1978
- 90 Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. *Repetitorium Physiologie*. 1 Aufl. München u.a.: Urban & Fischer; 2005
- 91 Frey A., et al. *Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure*. *Int J Cardiol*; 168 (1) 2013: 300–305
- 92 *Amboss. Schilddrüsenfunktionsstörung. Im Internet: www.amboss.com/de/wissen/Hypothyreose*; Stand: 16.04.2021
- 93 Schäffler A. *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel: Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation*. 3 Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2015
- 94 Schäffler A (Hrsg.). *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel: Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation ; 117 Tabellen*. 3 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015
- 95 Behrends JC. *Physiologie: 93 Tabellen*. Stuttgart: Thieme; 2010
- 96 Marshall J. S, Tompkin L. S. *Effect of o,p'-DDD and Similar Compounds on Thyroxine Binding Globulin*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 28 (3) 1968: 386–392
- 97 Daffara F., et al. *Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly*. *Endocr Relat Cancer*; 15 (4) 2008: 1043–1053
- 98 Sacerdote A., et al. *Mitotane and low thyroxine levels*. *Ann Intern Med*; 94 (1) 1981: 141

- 99 van Seters A. P, Moolenaar A. J. *Mitotane increases the blood levels of hormone-binding proteins*. Acta Endocrinol (Copenh); 124 (5) 1991: 526–533
- 100 Zatelli M. C, et al. *Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model*. Endocrinology; 151 (6) 2010: 2453–2461
- 101 Russo M., et al. *Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf); 84 (4) 2016: 614–619
- 102 Homepage. Im Internet: [www.ensat.org/](http://www.ensat.org/); Stand: 16.04.2021
- 103 Uniklinik Würzburg. *Information zum Nebennierenkarzinom*. Im Internet: [www.nebennierenkarzinom.ukw.de/info-zur-erkrankung.html](http://www.nebennierenkarzinom.ukw.de/info-zur-erkrankung.html); Stand: 12.03.2018
- 104 HRA Pharma - Lysosafe Service. Im Internet: [www.hra-pharma-rare-diseases.com/lysosafe-service](http://www.hra-pharma-rare-diseases.com/lysosafe-service); Stand: 16.04.2021
- 105 Kerkhofs T. M, et al. *Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab; 98 (12) 2013: 4759–4767
- 106 Schteingart D. E, et al. *Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation*. Ann Intern Med; 92 (5) 1980: 613–619
- 107 Blanchet B., et al. *Does mitotane influence free thyroid hormones levels?: A possible explanation in vivo and in vitro*. EJE 2016
- 108 Sacerdote A. *Mitotane and Low Thyroxine Levels*. Ann Intern Med; 94 (1) 1981: 141

## **Appendix**

### **I Abkürzungsverzeichnis**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>CT</b>       | Computertomographie                          |
| <b>ENSAT</b>    | European Network for the Study of Adrenumors |
| <b>fT3</b>      | freies Trijodthyronin                        |
| <b>fT4</b>      | freies Tetrajodthyronin                      |
| <b>HU</b>       | Hounsfield Units                             |
| <b>R-Status</b> | residual tumor after treatment               |
| <b>TBG</b>      | Thyroxin-bindendes Globulin                  |
| <b>TP53</b>     | Tumorsuppressorprotein 53                    |
| <b>TSH</b>      | Thyroidea-stimulierendes Hormon              |

## II Abbildungsverzeichnis

|                     |   |    |
|---------------------|---|----|
| <b>Abbildung 1</b>  | Schematisierte Regelkreisläufe der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse .....  | 2  |
| <b>Abbildung 2</b>  | Freisetzung der Schilddrüsenhormone über die Hypothalamus-Hypophysen- Achse .....   | 17 |
| <b>Abbildung 3</b>  | Übersicht eingeschlossene Patienten.....  | 26 |
| <b>Abbildung 4</b>  | Schilddrüsenstoffwechsel ohne Levothyroxineinnahme vor Beginn der Mitotanetherapie im Verlauf und unter Mitotanetherapie.....                                   | 30 |
| <b>Abbildung 5</b>  | Schilddrüsenstoffwechsel mit Schilddrüsen-Medikamenteneinnahme vor Beginn der Mitotanetherapie im Verlauf und unter Mitotanetherapie .....                      | 31 |
| <b>Abbildung 6</b>  | Schilddrüsenstoffwechsellaage unter Levothyroxin-Substitution zum ersten Kontrollzeitpunkt.....   | 32 |
| <b>Abbildung 7</b>  | Schilddrüsenstoffwechsellaage bei unterschiedlicher Levothyroxin Dosierung zum ersten Kontrollzeitpunkt .....   | 33 |
| <b>Abbildung 8</b>  | Vergleich Schilddrüsenstoffwechsellaage zur ersten und zweiten Kontrollmessung.....   | 34 |
| <b>Abbildung 9</b>  | Vergleich fT4-Werte bei Patienten mit Levothyroxin-Einnahme mit und ohne isolierte fT4-Erniedrigung vor Beginn Mitotanetherapie und unter Mitotanetherapie..... | 37 |
| <b>Abbildung 10</b> | Vergleich fT4-Werte bei Patienten ohne Levothyroxin-Substitution mit und ohne fT4-Erniedrigung vor Beginn Mitotanetherapie und unter Therapie .....             | 40 |
| <b>Abbildung 11</b> | Vergleich TSH-Werte vor und unter Mitotanetherapie in den Patientenkollektiven mit/ ohne Levothyroxin-Substitution bei isolierter fT4-Erniedrigung.....         | 41 |
| <b>Abbildung 12</b> | Vergleich fT3-Werte vor und unter Mitotanetherapie in den Patientenkollektiven mit und ohne Levothyroxin-Substitution bei erniedrigtem fT4. ....                | 42 |
| <b>Abbildung 13</b> | Vergleich fT4-Werte vor und unter Mitotanetherapie in den Patientenkollektiven mit und ohne Levothyroxin-Substitution bei erniedrigtem fT4 . ....               | 43 |
| <b>Abbildung 14</b> | Korrelation fT4-Werte mit der Mitotanteplasmakonzentration bei Patienten ohne Schilddrüsenmedikation.....   | 44 |

|                     |  |    |
|---------------------|--|----|
| <b>Abbildung 15</b> | Korrelation fT4-Mitotanteplasmakonzentration bei Patienten mit Schilddrüsenmedikation..... | 45 |
|---------------------|--|----|

### III Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 1</b> ENSAT Klassifikationssystem .....  | 8  |
| <b>Tabelle 2</b> Hochdosisschema zur Therapieeinleitung mit Mitotane] .....                 | 12 |
| <b>Tabelle 3</b> Niedrigdosisschema zur Therapieeinleitung mit Mitotane .....               | 13 |
| <b>Tabelle 4</b> Hormonkonstellation bei Schilddrüsenstoffwechselstörungen .....            | 19 |
| <b>Tabelle 5</b> Übersicht Patientencharakteristik der Kohorten mit und ohne Levothyroxin   | 28 |
| <b>Tabelle 6</b> Schilddrüsenparameter des Kollektivs ohne isolierte fT4-Erniedrigung ..... | 36 |
| <b>Tabelle 7</b> Schilddrüsenparameter des Kollektivs mit isolierter fT4-Erniedrigung ..... | 36 |
| <b>Tabelle 8</b> Schilddrüsenparameter des Kollektivs ohne isolierte fT4-Erniedrigung. .... | 39 |
| <b>Tabelle 9</b> Schilddrüsenparameter des Kollektivs mit isolierter fT4-Erniedrigung ..... | 39 |
| <b>Tabelle 10</b> Übersicht Testreihen in einem In-vitro-Experiment.....                    | 46 |

## **IV Danksagung**

Als ich im Jahr 2014 als wissenschaftliche Hilfskraft in der Endokrinologie des Universitätsklinikums Würzburg begonnen habe, hätte ich nicht gedacht, dass ich auf diesem Weg zum Thema meiner Dissertation finde.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Matthias Kroiß, der mir den Weg für ein Dissertationsthema geebnet hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Trotz der vielen Hindernisse, wie die große räumliche Trennung, sowie die Geburt meines Sohnes und resultierender Zeitmangel hast du meine Dissertation nie aufgegeben und mit deiner Beharrlichkeit mir die nötige Motivation gegeben, mein Thema zum Abschluss zu bringen.

Ebenfalls danken möchte ich Michaela Haaf, die mich bei der Suche nach Patientendaten unterstützt hat.

Lieben Dank auch an Jochen Schreiner für die Unterstützung bei der Durchführung eines klinischen Experiments und Martina Zink für die Hilfe bei der Aufarbeitung von Patientenproben im Labor.

Danke meinen Papa für den konstruktiven Gedankenaustausch, meiner Mama, die mich bei Übersetzungen aus dem Englischen unterstützt hat und meinem Partner für das gemeinsame Korrekturlesen.