

# Metopiron-Test (Metyrapon-Test)

## Prüfung des Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Kortisol → ACTH)

### Indikation

- V. a. sekundäre/tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (Ein- und Mehrfachdosis-Test)
- Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms (ausschließlich Mehrfachdosis-Test)

### Kontraindikation

- Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder (Hypoglykämierisiko), manifeste primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, Unverträglichkeit gegen Metopiron oder Inhaltsstoffe.

### Nebenwirkungen

- Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen) sind bei gleichzeitiger Einnahme einer Mahlzeit selten. Metopiron hat einen schlechten Geschmack [1]. Schwindel, Sedierung, Kopfschmerz [2]. Hypertonie, Hypokaliämie [3]. Cave: Bei manifester primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz kann **durch Metopiron eine Addison-Krise ausgelöst** werden!

### Durchführung ambulanter Einzeldosis-Test

#### 1. Patientenvorbereitung

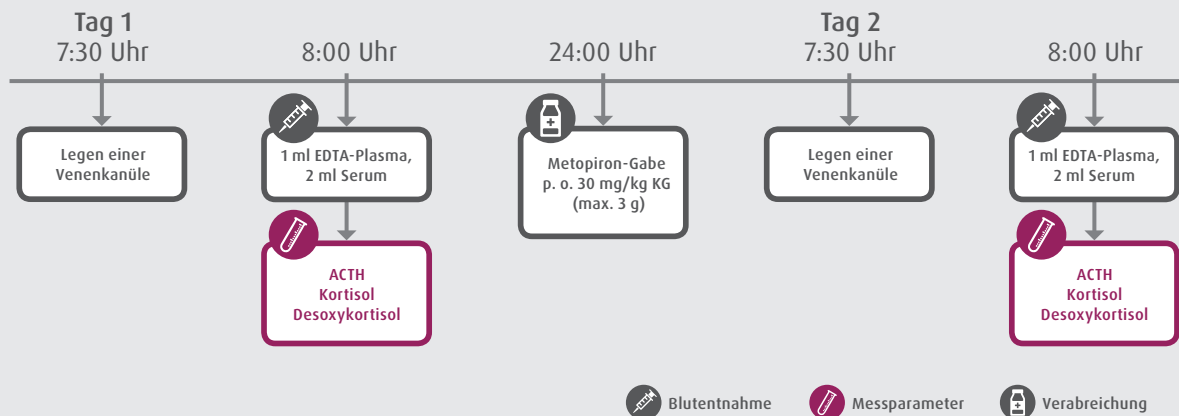
Patient bleibt nüchtern zu den jeweiligen Probenentnahmen. Stress-Situationen vermeiden. Medikamente, die zu einer Enzyminduktion mit beschleunigtem Metopiron-Abbau in der Leber führen, z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin etc., sollten vor dem Test abgesetzt werden [1].

#### 2. Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: Tag 1 (bitte Angabe der Uhrzeit) und Tag 2 (bitte Angabe der Uhrzeit).

#### 3. Testdurchführung

Durchführung ggf. aus Sicherheitsgründen (s. o.) ebenfalls unter stationären Bedingungen.



#### 4. Patientennachbehandlung

Im Anschluss an den Test prophylaktische Gabe von 50 mg Kortisonacetat und Fortsetzung der bisherigen Medikation, falls zuvor abgesetzt.

#### 5. Präanalytik

Vollblut in vorgekühltes EDTA-Röhrchen (für ACTH) entnehmen, SOFORT zentrifugieren in der Kühlzen-

trifuge, das EDTA-Plasma bei  $-20^{\circ}\text{C}$  einfrieren. Wegen der starken tageszeitlichen Abhängigkeit bitte die Entnahme-Uhrzeit immer mit angeben.

#### 6. Probentransport

EDTA-Plasma möglichst tiefgefroren (ca.  $-20^{\circ}\text{C}$ ) transportieren.

## Durchführung stationärer Mehrfachdosis-Test

### 1. Patientenvorbereitung

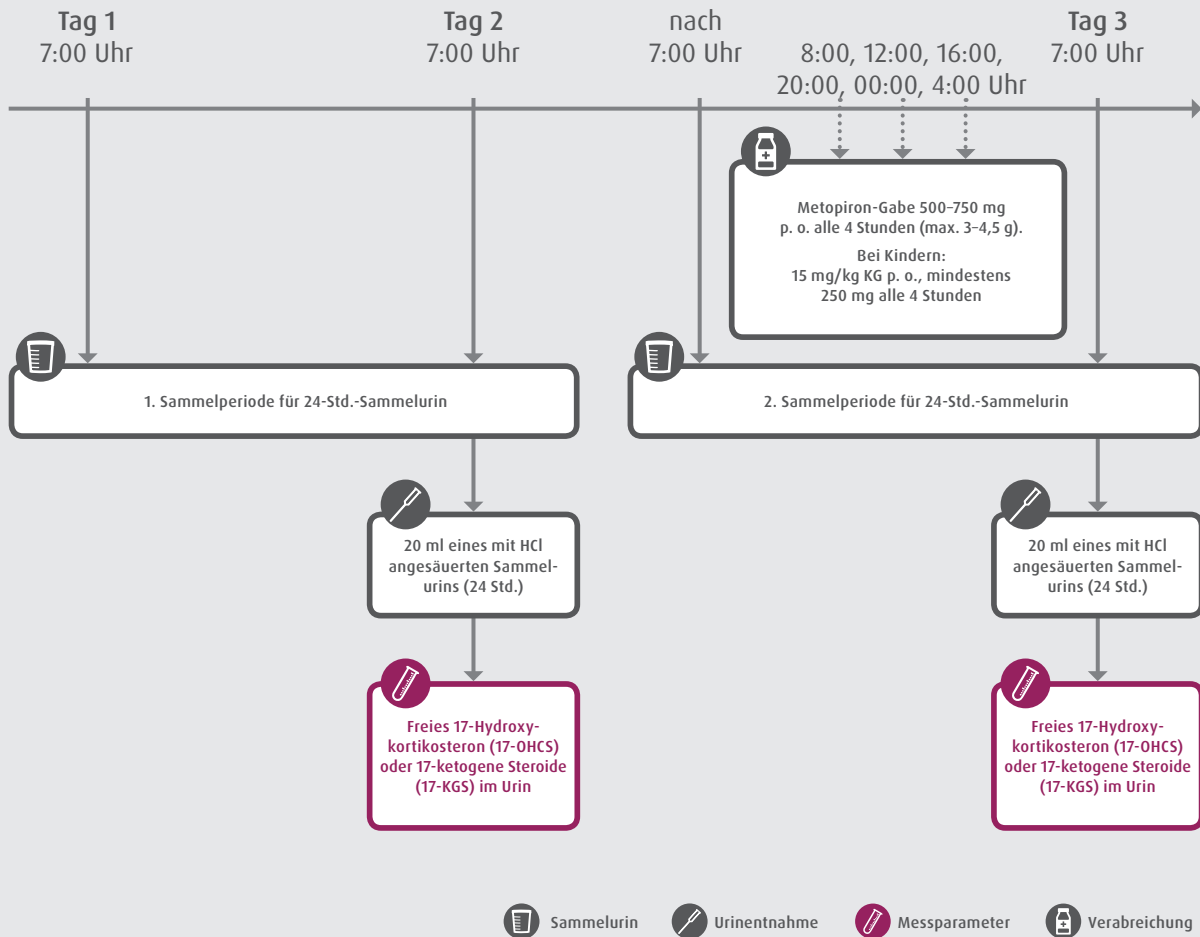
Patient bleibt nüchtern zu den jeweiligen Probenentnahmen. Stress-Situationen vermeiden. Medikamente, die zu einer Enzyminduktion mit beschleunigtem Metopiron-Abbau in der Leber führen, z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin etc., sollten vor dem Test abgesetzt werden [1]. Normale Trinkmenge einhalten: Erwachsene 1,5-2 Liter/Tag, Kinder 1-1,5 Liter/Tag.

### 2. Testvorbereitung

Bei der 24-Stunden-Urinsammlung bitte unbedingt die Sammelmenge und die Sammelzeit angeben! Urin um 7:00 Uhr in Toilette entleeren, anschließend alle Urinportionen in Sammelgefäß auffangen, die letzte am Folgetag um 7:00 Uhr.

### 3. Testdurchführung

Durchführung aus Sicherheitsgründen (s. o.) nur unter stationären Bedingungen. Beim stationären Test wird der erste Sammelurin nativ vor Gabe von Metopiron durchgeführt und anschließend ein zweiter Sammelurin unter Gabe von Metopiron, um beide vergleichen zu können.



### 4. Patientennachbehandlung

Im Anschluss an den Test ggf. prophylaktische Gabe von 50 mg Kortisonacetat und Fortsetzung der bisherigen Medikation, falls zuvor abgesetzt.

### 5. Präanalytik

Das Urin-Sammelgefäß sowie Urinröhrchen kühl und vor Licht geschützt aufbewahren. 20 ml eines mit HCl angesäuerten Sammelurins (24 Std.)

### 6. Probentransport

Lichtgeschützter Transport der beiden Urinproben.

### Testprinzip

Der Wirkstoff Metyrapon (Handelsname Metopiron) hemmt die adrenale 11- $\beta$ -Hydroxylase, den letzten Schritt der Kortisolsynthese, weshalb vermindert Kortisol gebildet wird und es bei Gesunden über den Feedback-Mechanismus zu einem Anstieg des ACTH und konsekutiv von 11-Desoxykortisol und 11-Desoxykortikosteron kommt [4].

### Beurteilung

Der Metopiron-Test ist der sensitivste Test für die hypophysäre ACTH-Sekretion [5]. Ein beschleunigter Metopiron-Abbau bei ca. 4% der Gesunden kann allerdings auch zu falsch positiven Testresultaten führen [1].

Bei 35% von Patienten mit pathologischem Metopiron-Test entwickelten von insgesamt 32 Patienten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 2-13 Jahren eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel), während im ACTH-Test und CRH-Test das Kortisol noch normal stimulierbar blieb [4].

#### 1. Ambulanter Einzeldosis-Test

Die zusätzliche Bestimmung von Kortisol erfolgt aus Gründen der Plausibilität. Der Kortisolspiegel sollte mindestens auf unter 280 nmol/l (10  $\mu$ g/dl) sinken, damit eine ausreichende Unterdrückung der Kortisolproduktion sichergestellt ist [2].

Ein Anstieg von ACTH auf mindestens 44 pmol/l (200 ng/l) und ein Anstieg von 11-Desoxykortisol auf > 0,2  $\mu$ mol/l (70  $\mu$ g/l) beweist eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse [5]. Bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel) tritt keine signifikante Änderung zum Ausgangswert auf [2].

Beim M. Cushing (ACTH-produzierendes Hypophysenadenom, ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom) sind ein erheblicher Anstieg des 11-Desoxykortisols auf das > 220-Fache sowie ein unzureichender Kortisolabfall festzustellen. Der Quotient „supprimiertes“ Kortisol/basales Kortisol liegt dann > 0,6 (Spezifität 100%, Sensitivität 65%) [1].

Dies ist ein Anhaltspunkt dafür, dass gleichzeitig ein autonom kortisolproduzierender Nebennierenrinden-Tumor als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden kann.

#### Beurteilung ambulanter Einzeldosis-Test

	ACTH	Desoxykortisol
Zielwerte für intakte ACTH-Reserve	Anstieg auf mindestens 44 pmol/l (200 ng/l)	Anstieg auf über 0,2 $\mu$ mol/l (70 $\mu$ g/l)
Sekundäre Nebennieren-Insuffizienz (ACTH-Mangel)	Keine Änderung zum Ausgangswert	Keine Änderung zum Ausgangswert

Der Kortisolwert sollte unter 280 nmol/l (10  $\mu$ g/dl) liegen, damit sichergestellt ist, dass die Unterdrückung der Kortisol-Produktion erfolgt ist.

#### 2. Stationärer Mehrfachdosis-Test

Als normal (intakte ACTH-Reserve) wird ein Anstieg der Urin-17-OH-Kortikosteroide (17-OHCS) und Urin-17-ketogenen Steroide (17-KGS) auf  $\geq$  das 2-Fache des Ausgangswertes angesehen.

Bei einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel) verändern sich 17-OHCS und 17-KGS im Vergleich zum Ausgangswert nicht.

Eine nebennierenrindenbedingte Kortisol-Überproduktion oder eine ektope ACTH-Produktion zeigt bei den 17-OHCS- und 17-KGS-Werten nach Metopiron-Einnahme keine Änderung zum Ausgangswert.

Beim M. Cushing (ACTH-produzierendes Hypophysenadenom; ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom) ist ein erheblicher Anstieg der 17-OHCS und 17-KGS nach Metopiron-Einnahme als Ausdruck einer ACTH-bedingten Nebennierenrinden-Hyperplasie zu sehen. [2] Dies ist gleichzeitig ein Anhaltspunkt dafür, dass ein autonom kortisolproduzierender Nebennierenrinden-Tumor als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden kann.

#### Beurteilung stationärer Mehrfachdosis-Test

	17-OHCS/ 17-KGS
Zielwerte für intakte ACTH-Reserve	Anstieg um mindestens 2-Faches des Ausgangswertes
Sekundäre Nebennieren-Insuffizienz (ACTH-Mangel)	Keine Änderung zum Ausgangswert

Autor: Dr. med. Ralph Decker, Ph. D., FECSM, Dipl. med. Jens Jacobeit, MD, FECSM, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Lehnert H, Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: 642-643.
2. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Metopiron 250 mg Weichkapseln, HRA Pharma, Juli 2014.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al.: Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (8): 2807-2831. doi: 10.1210/jc. 2015-1818.
4. Constine LS et al.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328: 87-94.
5. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.

Stand: Juli/2017

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Fachärzte für Laboratoriumsmedizin**  
**Abteilung für Endokrinologie**  
E-Mail: [info@labor-gaertner.de](mailto:info@labor-gaertner.de)  
Telefon: +49 751 502-0