

Extreme frühkindliche und monogene Formen der Adipositas

Wann ist eine humangenetische Diagnostik sinnvoll?

Laura Rupp¹, Stefanie Zorn^{1,2}, Joanna Lerner^{3,4}, Julia von Schnurbein^{1,4}, Kay Winner¹, Lena Semelink-Sedlacek^{1,4}, Melanie Schirmer¹, Reiner Siebert^{2,3,4}, Martin Wabitsch^{1,2,4}

Gerade bei extremer, frühkindlicher Adipositas ist eine humangenetische Diagnostik sinnvoll. Die Abgrenzung von monogenen zu multifaktoriellen Formen der Adipositas ist dabei keinesfalls trivial und stellt Kinderärztinnen und Kinderärzte häufig vor Herausforderungen. Deshalb ist es wichtig, die Merkmale der monogenen Formen der Adipositas zu kennen, um betroffene Patientinnen und Patienten zu identifizieren und gezielt behandeln zu können.

Frühkindliche Adipositas betrifft in Deutschland ca. 2 % der 3- bis 6-jährigen Kinder [1]. Die deutsche Leitlinie zur Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter definiert Adipositas über einen BMI oberhalb der 97. der alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile. Bei einem BMI über der 99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile wird von extremer Adipositas gesprochen [2]. Bei den meisten Kindern und Jugendlichen mit Adipositas ist die Ursache multifaktorieller Art. Dabei wirken mehrere genetische Varianten zusammen, die einzeln nur einen geringen

Effekt auf das Gewicht haben, in Kombination mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren jedoch das Risiko eine Adipositas zu entwickeln, deutlich erhöhen [3].

In sehr seltenen Fällen kann jedoch eine monogene Ursache, also eine Veränderung in einem einzigen Gen, mit der Veranlagung zur Adipositas assoziiert sein. Schätzungsweise trifft dies auf ca. 4 % der Kinder mit schwerer, frühkindlicher Adipositas zu [4]. Trotz ihrer Seltenheit ist die frühzeitige Erkennung monogener Formen der Adipositas anhand charakteristischer Merkmale sowie ein rasches Handeln von entschei-

dender Bedeutung, da diese seltenen genetischen Veränderungen einen starken Einfluss auf die Entwicklung des Körpergewichts haben können [5].

Ein Ausflug in die Genetik

Mit monogenen Formen der Adipositas sind insbesondere Veränderungen in Genen assoziiert, die für Komponenten des Leptin-Melanokortin-Signalwegs kodieren (**Abb. 1**). Veränderungen in diesen Genen werden – abhängig vom jeweils betroffenen Gen – in der Regel autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbt (**Abb. 2**). Allerdings ist nicht jede Veränderung in einem mit monogener Adipositas assoziierten Gen krankheits-

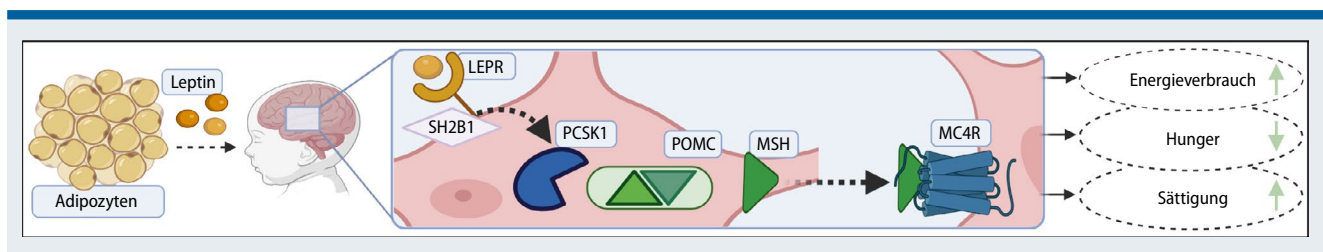


Abb. 1: Eine zentrale Rolle im Leptin-Melanokortin-Signalweg spielen die Gene für Leptin (LEP), für den Leptin-Rezeptor (LEPR), den Melanokortin-4-Rezeptor (MC4R), das Vorläuferprotein Proopiomelanokortin (POMC) und das Enzym Proproteinase 1 (PCSK1). Nach der Nahrungsaufnahme wird das Hormon Leptin von Adipozyten freigesetzt und über die Blut-Hirn-Schranke u. a. in den Nucleus arcuatus im Hypothalamus transportiert. Dort bindet es an seinen Rezeptor (LEPR) und stimuliert die Expression von POMC. Das Vorläuferprotein POMC wird dann durch das Enzym PCSK1 in seine bioaktiven Produkte gespalten, darunter α -, β - und γ -Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) sowie β -Endorphin. Anschließend binden α - und β -MSH an den G-Protein gekoppelten MC4R, wodurch das Hungergefühl gesenkt und Sättigung vermittelt wird [3] (Grafik erstellt in BioRender).

auslösend. Deshalb werden Genvarianten hinsichtlich ihrer Pathogenität in Gruppen von „benigne“ bis „pathogen“ eingeteilt. Klinische Konsequenzen ergeben sich in der Regel nur aus „pathogenen“ und „wahrscheinlich pathogenen“ Varianten. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) bedürfen häufig besonderer Diskussion zwischen Humangenetikern und Pädiatern sowie ggf. weiteren Untersuchungen [6]. Damit sich die Erkrankung manifestiert, sind bei autosomal-rezessiven Erbgängen (wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in den vererbten Genkopien von beiden Elternteilen erforderlich (sogenanntes bi-allelisches Auftreten einer Genveränderung). Bei autosomal-dominanten Erbgängen reicht bereits eine (wahrscheinlich) pathogene Veränderung auf einer elterlichen Genkopie aus (sogenannte mono-allelische Veränderung), damit sich die Erkrankung manifestiert.

Die Familienanamnese liefert wichtige Hinweise auf den zugrunde liegenden Erbgang: Tritt die extreme Adipositas und Hyperphagie bei mehreren Familienmitgliedern über mehrere Generationen unabhängig vom Geschlecht auf, spricht dies eher für einen autosomal-dominanten Erbgang. Sind Eltern und Geschwister hingegen gesund (schlank), deutet dies eher auf einen rezessiven Erbgang hin, bei dem beide Eltern gesunde Anlageträger sind. Außerdem kann eine neu entstandene (de novo) pathogene Variante auf einem Gen, welches mit einem dominanten Erbgang assoziiert ist, auftreten (**Abb. 2**). In der Praxis ist diese Einordnung klinisch relevant, da die Vererbungsform Rückschlüsse auf die Wiederholungswahrscheinlichkeit für weiterer betroffener Kinder ermöglicht. In seltenen Fällen von monogenen Formen der Adipositas, wie dem Prader-Willi-Syndrom, kann der mit der Veranlagung assoziierte Genort auch der elterlichen Prägung, dem sogenannten Imprinting, unterliegen. Hier hängt das Auftreten der Adipositas davon ab, von welchem Elternteil eine veränderte Genkopie stammt und wie diese ggf. (epi)genetisch verändert ist [7]. Welche spezifischen Genveränderungen genau vorliegen, kann letztlich nur durch eine humangenetische Laboranalyse festgestellt werden.

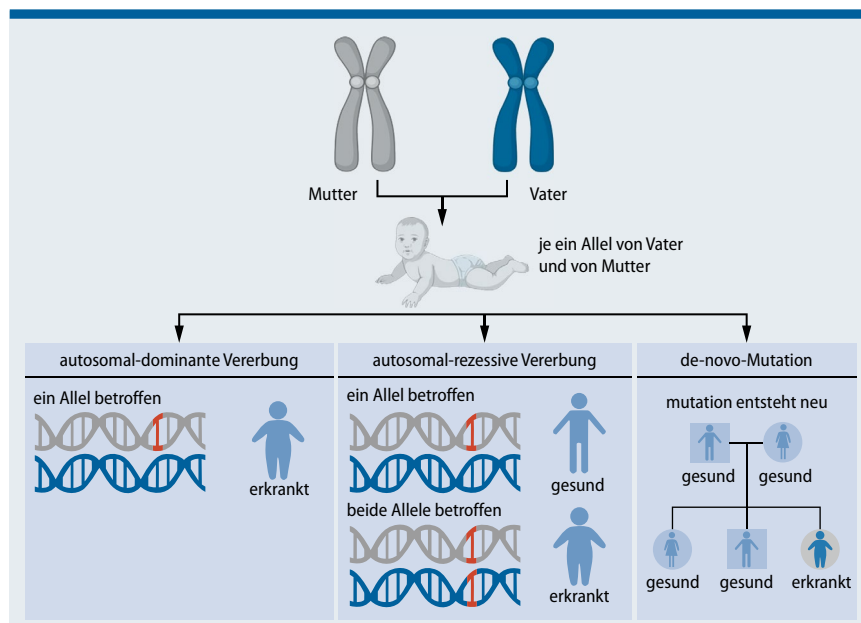


Abb. 2: Genotypen der genetischen Adipositas (Grafik erstellt in BioRender)

Vom Genotyp zum Phänotyp

Die erste pathogene Veränderung in einem Gen für ein Mitglied des Leptin-Melanokortin-Signalwegs wurde im Jahr 1997 im *LEP*-Gen beschrieben. Diese führte zu einem Mangel des Hormons Leptins, der mit einem fehlenden Sättigungsgefühl und infolgedessen einer extremen frühkindlichen Adipositas assoziiert war [8]. Durch die Entdeckung weiterer, mit einer monogenen Form der Adipositas assoziierter Gene ist inzwischen bekannt, dass bi-allelische (wahrscheinlich) pathogene Varianten im *LEP*-, *LEPR*-, *POMC*-, *PCSK1* und *MC4R*-Gen mit einer Hyperphagie, einem fehlenden Sättigungs- und permanenten Hungergefühl (**siehe Kasten Hyperphagie**) sowie einer bereits im ersten Lebensjahr auftretenden extremen Adipositas einhergehen [9, 10].

Die Gene, die für Komponenten des Leptin-Melanokortin-Signalwegs kodieren, werden jedoch nicht nur im Hypothalamus, sondern auch in anderen Zellen exprimiert. Ihre Produkte können daher je nach Lokalisation weitere Aufgaben erfüllen. Beispielsweise zeigen Personen mit bi-allelischen pathogenen *POMC*-Veränderungen häufig eine durch einen Mangel an α - und β -MSH bedingte rötliche Haarfarbe und ein helles Hautkolorit. Gleichzeitig kommt es

häufig zu einem Mangel an Adrenocorticotropem Hormon (ACTH), was eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz bereits im Neugeborenenalter auslöst und zu Hypoglykämien, Hyperbilirubinämie und Cholestase führt [3, 7].

Während bi-allelische (wahrscheinlich) pathogene *POMC*-Varianten meist zu einem ausgeprägten und charakteristischen Phänotyp führen, stellt sich die Situation im klinischen Alltag häufig nicht so eindeutig dar. Nicht alle monogenen Formen der Adipositas gehen mit derart spezifischen klinischen Merkmalen einher. Mono-allelische (wahrscheinlich) pathogene Veränderungen, z. B. im *MC4R*-Gen, sind mit Phänotypen assoziiert, die sich aufgrund einer sehr ähnlichen Gewichtsverlaufskurve nur schwer von einer nicht-genetischen multifaktoriellen Form der Adipositas abgrenzen lassen (**Abb. 3**) [5]. Dabei sind mono-allelische (wahrscheinlich) pathogene Varianten im *MC4R* bei ca. 4% der Kinder mit extremer, frühkindlicher Adipositas nachweisbar und somit die häufigste bekannte genetische Ursache [5].

Abgesehen von den zwei zentralen klinischen Merkmalen der monogenen Formen der Adipositas, nämlich der Hyperphagie und der ausgeprägten, frühkindlichen Gewichtszunahme, können weitere klinische Auffälligkeiten wie z. B.

Fallbeispiel Lisa: Endlich satt dank Setmelanotid-Therapie

Lisa wurde nach unauffälliger Schwangerschaft per Wunsch-Sectio in der 38. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 3.080 g und einer Körperlänge von 49 cm geboren. Die postnatale Adaptation verlief unauffällig. Unmittelbar in den ersten Wochen fiel jedoch auf, dass Lisa viel weinte und nur während des Stillens zufrieden war. Durch die gesteigerte Nahrungsaufnahme hatte Lisa bereits im Alter von acht Monaten einen BMI von 23,3 kg/m² mit einem SDS von +4,4. In einer Reihe von Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten konnten Erkrankungen wie ein Cushing Syndrom, eine Hypothyreose und Essstörungen wie z. B. frühkindliche Fütterstörungen und Regulationsprobleme ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurden Hypophyse, Nebennieren sowie Wach-EEG Aktivitätsmuster untersucht, jedoch ebenfalls ohne auffälligen Befund. Im Rahmen dieser Aufenthalte fand eine umfangreiche Schulung der Eltern hinsichtlich Nahrungsangebot und -menge statt. Dennoch nahm Lisa weiter an Gewicht zu. Daraufhin wurde eine human-genetische Untersuchung hinsichtlich einer monogenen Form der Adipositas durchgeführt und eine bi-allelische pathogene LEPR-Mutation nachgewiesen. Somit konnte die Diagnose einer autosomal-rezessiven LEPR-Defizienz und damit einer monogenen Form der Adipositas gestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt, im Alter von zwei Jahren, hatte Lisa einen BMI von 26,3 kg/m² (BMI-SDS +4,64).

Aufgrund ihres jungen Alters und den mangelnden Therapiemöglichkeiten beschränkte sich die Behandlung der Adipositas auf Lebensstilinterventionen. Die Eltern kontrollierten streng die Nahrungszufuhr und achteten auf eine stark kalorienreduzierte Ernährung. Sportliche Aktivitäten gestalteten sich aufgrund des starken Übergewichts jedoch schwierig.

Im Alter von vier Jahren wies Lisa einen BMI von 30 kg/m² (BMI-SDS +4,54) auf. Im Hinblick auf das anhaltend hohe Gewicht wurde ein individueller Heilversuch mit Methylphenidat veranlasst. Dadurch verbesserte sich zunächst ihr Sättigungsgefühl. Innerhalb von neun Monaten verringerte sich ihr BMI-SDS auf +4,42 (BMI 31,3 kg/m²). Allerdings zeigte sie vermehrt aggressives und depressives Verhalten, vor allem, wenn ihr Essen verweigert wurde, weshalb der Behandlungsversuch beendet wurde.

Daraufhin intensivierte die Familie mit Unterstützung einer Integrationshelferin ihre Bemühungen, die Ernährung streng zu kontrollieren und körperliche Aktivität zu steigern, was zu einer Stabilisierung des BMI-SDS führte. Im Hyperphagie-Fragebogen nach Dykens zeigte Lisa jedoch eine Gesamtpunktzahl von 41 von 55 möglichen Punkten und lag damit weit oberhalb des zu erwartenden Scores für Patienten mit Prader-Willi-Syndrom derselben Altersgruppe. Dies offenbarte ihre extreme Hyperphagie und ihr dauerhaftes Hungergefühl.

Neben ihrer extremen Adipositas berichtete Lisa bereits mit fünf Jahren über starke Rücken-, Bein- und Bauchschmerzen. Tagsüber war sie aufgrund einer unbehandelten Schlafapnoe oft sehr müde. Zusätzlich wurde sie im Kindergarten aufgrund ihres Gewichts gemobbt.

Mit 6,8 Jahren erhielt Lisa als eine der ersten Patientinnen in Deutschland den neu und auch schon für Kinder ab sechs Jahren zugelassenen MC4R-Agonisten Setmelanotid. Zum Zeitpunkt des Behandlungsstarts hatte Lisa einen BMI von 30,9 kg/m² und einen BMI-SDS von +3,66. Bereits nach fünf Wochen Setmelanotid-Behandlung verlor Lisa 3,5 kg Körpergewicht. Doch die Veränderung ging weit über den Gewichtsverlust hinaus. Lisa wirkte konzentrierter, hatte mehr Freude an Bewegung und berichtete erstmals von einem echten Sättigungsgefühl beim Essen. Ein Jahr nach Therapiebeginn konnte Lisa ihr Körpergewicht um 6,3 kg und ihren BMI auf 25,4 kg/m² (BMI-SDS +2,68) reduzieren. Dieser Erfolg hielt auch im zweiten Jahr der Behandlung an, so dass Lisa nach zwei Jahren Setmelanotid-Behandlung einen BMI von 23 kg/m² (BMI-SDS +2,2) aufwies. Wie auch in den Zulassungsstudien beobachtet, führte das Medikament bei Lisa zu einer starken Kolorierung der Haut, was auf die Wirkung von Setmelanotid auf die Melanozyten zurückzuführen ist. Weitere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen traten bei Lisa nicht auf.

Entwicklungsverzögerungen oder Dysmorphien auf eine monogene Ursache des Phänotyps hinweisen. Diese Formen wurden historisch auch unter dem Begriff der „syndromalen Adipositas“ zusammengefasst. Bekannte syndromale Adipositasformen sind beispielsweise das Prader-Willi-Syndrom (PWS) oder das Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) [5, 7].

Oft ist die Abgrenzung zwischen syndromalen und nicht-syndromalen, monogenen Adipositasformen jedoch nicht eindeutig, weshalb heutzutage nur noch von genetischen Formen der Adipositas gesprochen wird. Dies liegt zum einen daran, dass typische Begleitmerkmale wie Dysmorphien oder Entwicklungsverzögerungen initial fehlen oder sich erst

im Verlauf manifestieren, während die Adipositas bereits im frühen Kindesalter auftritt [11]. Zum anderen können neben den mit Adipositas assoziierten Genveränderungen auch (wahrscheinlich) pathogene Varianten in anderen Genen den Phänotyp modifizieren. Gehäuft finden sich solche Konstellationen z. B. bei Kindern aus Familien, in denen eine Blutsverwandtschaft besteht. Die Wahrscheinlichkeit für das bi-allelische Auftreten von autosomal-rezessiven, pathogenen Varianten ist in diesen Fällen generell erhöht. Letztlich ist die humangenetische Diagnostik essenziell, um die zugrunde liegende Ursache für die Veranlagung zur Adipositas und ggf. weiterer Symptome eindeutig zu identifizieren [11].

Fragebögen können Hinweise liefern, ob bei Kindern eine Hyperphagie bzw. eine abnormale Beziehung zu Lebensmitteln und Nahrung vorliegt [15]. Ein Beispiel ist der Hyperphagie-Fragebogen nach Dykens (**siehe Zusatzmaterial online**). Obwohl der Fragebogen bisher nur für Patienten mit PWS in englischer Sprache validiert wurde, findet die deutsche Übersetzung häufige Verwendung zur Beurteilung des Essverhaltens und der Hyperphagie [16]. Alternativ können auch weitere Fragebögen zur Erfassung des Essverhaltens angewandt werden, die jedoch nicht spezifisch zur Messung der Hyperphagie entwickelt wurden. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass auch durch einzelne, gezielte Fra-

Fallbeispiel Anna: Hyperphagie als Ursache metabolischer Komplikationen

Anna wurde mit einem Geburtsgewicht von 3.170 g und einer Geburtslänge von 49 cm in der 40. Schwangerschaftswoche nach auffälligem CTG per Sectio zur Welt gebracht. Als erstes Kind nicht-konsanguiner Eltern mit Übergewicht wurde sie aufgrund der extremen frühkindlichen Adipositas erstmalig im Alter von vier Jahren in der Klinik vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt wog Anna 30 kg bei einer Körperlänge von 101 cm (BMI 29,7 kg/m²; BMI-SDS +4,51). Sie zeigte Anzeichen einer Hyperphagie, die sich in häufigerer Nahrungsaufnahme, größeren Portionsmengen und Konzentrationsschwierigkeiten aufgrund der ständigen Gedanken an Essen äußerte. Die Hyperphagie war jedoch deutlich weniger ausgeprägt als bei Personen mit pathogenen bi-allelicischen LEPR-Varianten. Da keine Hinweise auf eine hypothalamische oder endokrinologische Ursache der extremen frühkindlichen Adipositas vorlagen, wurde eine humangenetische Labordiagnostik veranlasst. Diese ergab den Nachweis

einer pathogenen heterozygoten MC4R-Variante [20].

Im Zuge der Diagnosestellung erhielt Anna zunächst eine Lebensstilintervention mit Schulung zur Optimierung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens. Trotz konsequenter Umsetzung der Empfehlungen durch die Familie konnte sie ihr Gewicht nur für eine kurze Zeitspanne von acht Monaten konstant halten, bevor es zu einem erneuten Anstieg kam.

Im Alter von 14 Jahren stellte sich Anna mit einem BMI von 46,8 kg/m² (BMI-SDS +3,86) erneut in der Klinik vor. Aufgrund des kontinuierlichen Gewichtsanstiegs seit der frühen Kindheit wurde ein individueller Heilversuch mit Methylphenidat begonnen. Der erhoffte Erfolg auf die Appetitregulation blieb jedoch aus. In den darauffolgenden zwei Jahren stieg Annas BMI auf 51,5 kg/m² (BMI-SDS +3,89) an. Erstmals wurden zu diesem Zeitpunkt eine Leberwerterhöhung und eine Dyslipidämie sowie ein erhöhter Blut-

druck festgestellt, weshalb die medikamentöse Therapie mit dem Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RA) Liraglutid begonnen wurde.

Nach Einleitung der GLP-1RA-Therapie verlor Anna innerhalb der ersten drei Monate 3 kg Körpergewicht und innerhalb eines Jahres 16 kg Körpergewicht. Im Alter von 17 Jahren, also knapp sieben Monate nach Therapiestart, sank ihr BMI auf 43,9 kg/m² und der BMI-SDS auf +3,49. Ca. 1,5 Jahre nach Behandlungsstart konnte eine Stabilisierung des BMIs auf 42,2 kg/m² (BMI-SDS +3,11) erreicht werden.

Obwohl Anna weniger Gewicht als in der Zulassungsstudie reduzieren konnte (-1,0 BMI-SDS (95% KI -1,3 bis -0,8) nach 68-wöchiger Behandlung), hat sich ihr Wohlbefinden unter der GLP-1RA-Therapie deutlich verbessert. Sie berichtet nun von einem normalen Essverhalten und verspürt bei jeder Mahlzeit ein zufriedenstellendes Sättigungsgefühl.

gen mit minimalem Aufwand eine erste Einschätzung des Essverhaltens und der Hyperphagie erfolgen kann.

Therapieoptionen

Aktuell sind die Behandlungsoptionen bei monogenen Formen der Adipositas begrenzt. Es gibt es nur wenige mechanismus-basierte Therapieoptionen bei monogenen Formen der Adipositas, wie z. B. die Behandlung mit dem MC4R-Agonisten Setmelanotid [18]. Setmelanotid ist ein synthetisch hergestelltes α -MSH-Mimetikum, welches direkt an den MC4R bindet und dadurch Sättigung und eine Reduktion des Hungergefühls vermittelt. Auf diese Weise können die durch die genetischen Veränderungen bedingten Alterationen des Signalwegs vor dem MC4R teilweise bis vollständig kompensiert werden [17]. Klinische Studien zeigten nach einjähriger Setmelanotid-Therapie bei unter 18-jährigen Patienten mit Varianten im LEPR im Durchschnitt eine Reduktion von -0,5 (0,4; 95% KI -1,1 bis 0,1) BMI-SDS-Punkten [18]. Jugendliche mit (wahrscheinlich) pathogenen bi-allelicischen *POMC*-



Hyperphagie

Unter Hyperphagie versteht man einen pathologischen, persistierenden und kaum kontrollierbaren Hunger, der mit einem fehlenden oder deutlich verminderten Sättigungsgefühl einhergeht. In der Folge nehmen Betroffene regelmäßig deutlich größere Nahrungsmengen auf, als es dem physiologischen Energiebedarf entsprechen würde. Diese exzessive Nahrungsaufnahme kann zur Entwicklung einer extremen, frühkindlichen Adipositas führen.

Das anhaltende Verlangen nach Nahrung geht meist mit einer dauerhaften gedanklichen Beschäftigung mit Lebensmitteln sowie einem ausgeprägten, teilweise zwanghaften Essverhalten einher. Betroffene suchen aktiv nach Nahrung, verstecken oder horten Lebensmittel und essen häufig auch außerhalb strukturierter Mahlzeiten. In schweren Fällen kann es zudem zum Konsum von nicht essbaren oder ungenießbaren Substanzen kommen.

In bestimmten Situationen, wenn z. B. die Nahrungsaufnahme von außen eingeschränkt oder kontrolliert wird, reagieren Betroffene zusätzlich mit ausgeprägten emotionalen Reaktionen, wie Wutanfällen oder aggressiven Verhaltensweisen [17]. Dies kann bereits im Säuglingsalter der Fall sein und sich in ständigem Weinen äußern, was eine erhebliche Belastung für die Familie darstellt und häufig einer der zentralen Gründe ist, frühzeitig ärztliche Hilfe aufzusuchen.



Dauerhaft hungrig – wenn das Sättigungsgefühl fehlt, kann dies schwerwiegende Folgen für die Gesundheit haben.

© volodyar / Stock.adobe.com
(Symbolbild mit Fotomodel)



Tipp für die Praxis: Wann lohnt sich ein Blick auf die Gene?

Es gibt bestimmte klinische Merkmale, die auf eine monogene Veranlagung für eine Adipositas hinweisen. Laut Leitlinie der Gesellschaft für Endokrinologie kann bei Kindern, die bereits vor dem 5. Lebensjahr eine extreme Adipositas aufweisen, eine humangenetische Untersuchung unter folgenden Bedingungen sinnvoll sein [12]:

- Auftreten der Adipositas in Kombination mit weiteren Auffälligkeiten (z. B. Entwicklungsverzögerung, Brachydaktylie, etc.),
- Vorliegen einer Hyperphagie,
- weitere Fälle mit extremer Adipositas in der Familienanamnese.

Eine kürzlich veröffentlichte, multizentrische Studie, die 147 Kinder mit klassischen monogenen Formen der Adipositas (bi-allelischen Varianten in LEP, LEPR, POMC, MC4R und mono-allelische Varianten in MC4R) einschließt, zeigte, dass eine humangenetische Untersuchung bei Kindern, die im Alter von zwei Jahren BMI-Werte $\geq 24,0 \text{ kg/m}^2$ und einen BMI-SDS $\geq 4,69$ Punkten haben, sinnvoll sein kann [5]. In diesen Fällen ist es ratsam, nach Rücksprache mit im Bereich der genetischen Adipositas erfahrenen Fachärzten für Humangenetik eine entsprechende indikationsbezogene Labordiagnostik (z. B. Exom-basierte Paneldiagnostik) an einer konstitutionellen DNA-Probe (z. B. aus einer Blutprobe) in die Wege zu leiten. Solche Untersuchungen können ggf. auch als Trio-Analyse unter Einbezug der biologischen Eltern des Kindes durchgeführt werden, um die Aussagekraft der Untersuchung zu erhöhen. Die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) sind dabei zu beachten [13].

oder *PCSK1*-Varianten verringerten ihren BMI-SDS um durchschnittlich -1,6 (0,9; 95 % KI -2,3 bis -0,91) und betroffene Jugendliche mit BBS um -0,8 (0,5; 95 % KI -1,0 bis -0,5) [19].

Darüber hinaus können Patienten mit angeborenem Leptinmangel mit Metre-

leptin, einem humanen Leptinanalogen, behandelt werden (**Abb. 4**) [24]. Metreleptin ersetzt dabei das körpereigene Hormon Leptin, welches Betroffene aufgrund von bi-allelischen (wahrscheinlich) pathogenen Veränderungen im LEP-Gen nicht, oder nicht in ausrei-

chend funktionsfähiger Form, produzieren können. Durch die Hormonersatztherapie mit Metreleptin kann die ursprüngliche Funktion des Leptin-Melanokortin-Signalwegs wiederhergestellt werden. Allerdings sind (wahrscheinlich) pathogene Veränderungen im LEP-Gen bzw. ein angeborener Leptinmangel sehr selten. Laut einer aktuellen Übersichtsarbeit wurden weltweit nur 148 Fälle mit angeborenem Leptinmangel beschrieben [26]. Diejenigen, die mit Metreleptin behandelt wurden, zeigten eine deutliche Reduktion der Hyperphagie, eine signifikante Gewichtsreduktion und eine Verbesserung metabolischer Parameter wie Glukose-, Insulin- und Leberwerte [25, 26].

Daneben stehen Off-label Behandlungen wie Methylphenidat oder GLP-1RA basierte Medikamente, wie Liraglutid oder Semaglutid, als unspezifische Behandlungsoptionen zur Verfügung. Methylphenidat ist zugelassen zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Als Nebenwirkung ist eine Reduktion des Appetits und dadurch des Gewichts zu beobachten. Diese häufige Nebenwirkung entsteht wahrscheinlich durch einen erhöhten Sympathikotonus sowie durch die Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme in Gehirnbereichen, die das hedonische Essverhalten regulieren. Es wird vermutet, dass bei genetischer Adipositas niedrige mesolimbische Dopaminspiegel zur Ausprägung der Hyperphagie beitragen, weshalb Methylphenidat durch eine gehemmte Dopamin-Wiederaufnahme eine Kontrolle des Essverhaltens erzielen kann [14].

Die Zulassung von GLP-1RA variiert je nach Medikament (**Abb. 4**). Liraglutid ist ab dem 6. Lebensjahr [22] und Semaglutid ab dem 12. Lebensjahr [23] zur Gewichtsreduktion und -stabilisierung bei Adipositas zugelassen. Im Gegensatz zum MC4R-Agonisten Setmelanotid greifen GLP-1RA nach aktuellem Kenntnisstand nicht direkt in den Leptin-Melanokortin-Signalweg ein, sondern wirken über alternative, bislang nur teilweise verstandene Mechanismen. Somit stellt sie eine von der melanokortinergen Signalübertragung unabhängige Therapieoption dar. In der Zulassungsstudie von Semaglutid konnten Jugendliche

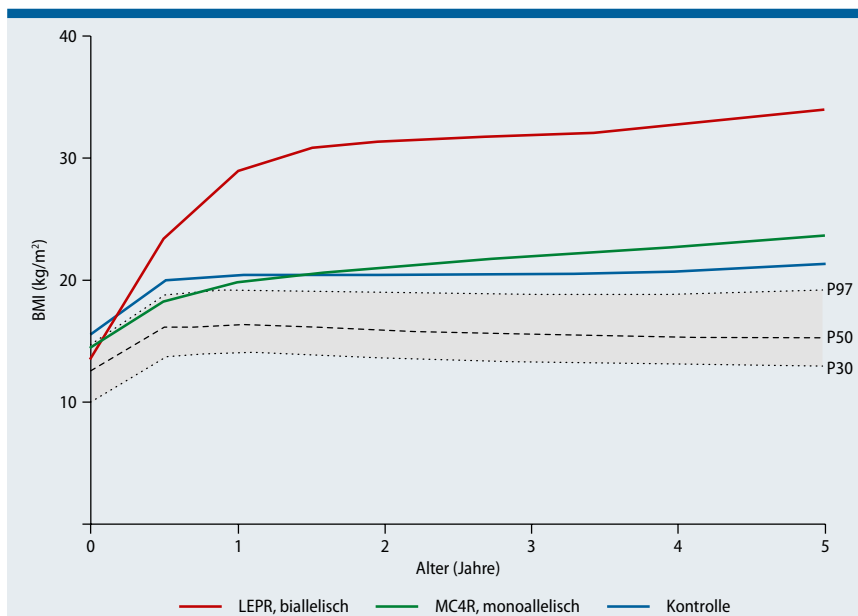


Abb. 3: BMI-Verlauf monogener Formen der Adipositas in Abhängigkeit des veränderten Gens. Veränderungen im MC4R-Gen sind mit Phänotypen assoziiert, die sich aufgrund einer sehr ähnlichen Gewichtsverlaufskurve nur schwer von einer nicht-genetischen multifaktoriellen Form der Adipositas abgrenzen lassen (Grafik erstellt in BioRender).

nach 68-wöchiger Behandlung sogar eine BMI-SDS-Reduktion um durchschnittlich -1,0 (95 % KI -1,3 bis -0,8) erzielen [23].

In der Praxis werden die Kosten für GLP-1RA nur in Ausnahmefällen von der Krankenkasse erstattet, da die Medikamente laut SGB V §34 als Lifestyle-Medikamente gelten. Dieser Paragraph regelt, dass Medikamente zur „Abmagerung oder zur Zügelung des Appetits“ oder zur „Regulierung des Körpergewichts“ von der Regelversorgung ausgeschlossen sind, weshalb die Familien die Kosten der teuren Behandlung häufig allein tragen müssen [27]. Basierend auf vereinzelt Fallberichten ist zu vermuten, dass die Agonisten Semaglutid oder Liraglutid bei verschiedenen monogenen Formen der Adipositas bei der Gewichtsregulierung helfen können, da sie das Hunger- und Sättigungsgefühl beeinflussen [23]. Allerdings fehlt hier eine strukturierte Erhebung der (Langzeit-) Wirkung von GLP-1RA auf die Gewichtsentwicklung von Kindern und Jugendlichen mit monogenen Formen der Adipositas.

Für viele monogene Formen, wie z. B. bei (wahrscheinlich) pathogenen, die Proteinfunktion beeinträchtigenden

MC4R-Varianten, stehen aktuell keine medikamentösen Therapieformen zur Verfügung. Daher ist es wichtig, die Wirksamkeit und den Nutzen vorhandener Therapiemöglichkeiten wie z. B. von GLP-1RA bei dieser Patientengruppe durch Studien in größeren Kohorten systematisch zu untersuchen. Eine erst vor kurzem gestartete multizentrische Beobachtungsstudie versucht, diese Forschungslücke zu schließen, und untersucht deshalb die Wirkung von Semaglutid bei Jugendlichen mit monogenen Formen der Adipositas im Rahmen der Regelversorgung (NCT07302802).

Darüber hinaus werden aktuell mehrere neue Medikamente zur Behandlung von Adipositas in klinischen Studien getestet, die potenziell auch bei monogenen Formen der Adipositas wirken. Darunter fallen vor allem Dual- und Tripel-Agonisten sowie orale GLP-1RA. Tirzepatid stellt die erste, bisher nur für Erwachsene, zugelassene Therapie dar, die die Wirkmechanismen zweier enteropankreatischer Hormone (GLP-1 und glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP)) kombiniert und einen immensen Erfolg hinsichtlich der Gewichtsreduktion erzielt (-18,7%; 95 % KI -24,1 bis -13,4) [28]. Die Sicherheit und

Wirksamkeit von Tirzepatid für Jugendliche wird derzeit in einer Phase-3-Studie untersucht (NCT06075667). Zusätzlich finden derzeit Phase-3-Studien zum Dreifachagonisten Retatrutid statt. Retatrutid ist eine Kombination aus GLP-1-, GIP- und Glukagonrezeptoragonisten, die in den ersten klinischen Studien bei Erwachsenen nach 48-wöchiger Verabreichung zu einer mittleren Gewichtsreduktion von -24,2 % (95 % KI -26,6 bis -21,8) führte (NCT05929066) [29].

Lebensstilinterventionen

Unabhängig von der genetischen Ursache stellt die Lebensstilintervention die Grundlage jeder Therapie dar und wird auch begleitend zu pharmakologischen Behandlungsansätzen empfohlen. Die Definition realistischer Gewichtsziele ist jedoch insbesondere bei Personen mit monogenen Formen der Adipositas von zentraler Bedeutung, um Frustration zu vermeiden und die Motivation zur Umsetzung der Lebensstilinterventionen aufrecht zu halten. Wie in einer Studie gezeigt werden konnte, führten strukturierte Lebensstilinterventionen bei Kindern mit einer Adipositas assoziierten mono-allelischen (wahrscheinlich) pathogenen Variante im MC4R initial zu






Therapieansätze	Lebensstilintervention Ziel: Langfristige Verbesserung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens			
	 Kinder aller Altersklassen Hunger ↔ Sättigung ↔ Körpergewicht ↔			
	 Metreleptin (rekombinantes humanes Leptinanalogen)	 Setmelanotid (MC4R-Agonist)	 Semaglutid/Liraglutid (GLP1-Rezeptor Agonist)	 Bariatrische Chirurgie
Indikation	 Leptin Kinder ab 2 Jahre mit generalisierter Lipodystrophie (Off-Label bei angeborenem Leptinmangel)	 PCSK1 / POMC / LEPR Kinder ab 6 Jahre mit – BBS – POMC (einschl. PCSK1) – LEPR-Defekt	extreme (genetische) Adipositas Jugendliche mit BMI ≥ 95. Perzentile Liraglutid: ab 6 Jahren Semaglutid: ab 12 Jahren	extreme (genetische) Adipositas Kinder und Jugendliche mit – BMI ≥ 35 kg/m ² und schwerwiegende Komorbiditäten – BMI ≥ 40 kg/m ²
Wirkung	Aktivierung Leptin-Melanocortin-Signalweg Hunger ↓↓↓ Sättigung ↑↑↑ Körpergewicht ↓↓↓	Aktivierung MC4-R Hunger ↓↓ Sättigung ↑↑ Körpergewicht ↓↓	Aktivierung GLP-1R Hunger ↓↓ Sättigung ↑↑ Körpergewicht ↓↓	Verstärkte GLP-1 und PYY-Sekretion Hunger ↔ Sättigung ↑↑ Körpergewicht ↓↓↓↓

Abb. 4: Therapieoptionen bei monogenen Formen der Adipositas (Grafik erstellt in BioRender)



Fazit für die Praxis

- Monogene Formen der Adipositas sind eine seltene, aber klinisch relevante Ursache früh beginnender, schwer ausgeprägter Adipositas, die meist auf (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in Genen beruht, die für Komponenten des Leptin-Melanokortin-Signalwegs kodieren.
- Eine frühzeitige humangenetische Diagnostik ist entscheidend, um die zugrunde liegende Ursache eindeutig zu identifizieren, Therapieerwartungen realistisch einzuordnen und eine individualisierte Behandlung zu ermöglichen.
- Neben der extremen frühkindlichen Adipositas ist die Hyperphagie ein wichtiges Merkmal, welches erste Hinweise auf eine monogen bedingte Form der Adipositas liefern kann.
- Die Hyperphagie ist nicht nur ein diagnostischer Marker, sondern spiegelt den pathophysiologischen Mechanismus wider: eine Störung der zentralen Appetitregulation, die maßgeblich zur Adipositas beiträgt.
- Vor diesem Hintergrund sollte die Hyperphagie einen zentralen therapeutischen Ansatzpunkt darstellen und gezielt pharmakologisch behandelt werden. Aktuell gibt es jedoch nur für wenige, ausgewählte monogene Formen der Adipositas eine mechanismus-basierte pharmakologische Therapieoption.

einer Gewichtsabnahme, die mit der von Kindern ohne nachgewiesene genetische Veränderung vergleichbar war. Langfristig gestaltete sich jedoch die Gewichtsstabilisierung bei diesen Patienten mit einer monogenen Form der Adipositas deutlich schwieriger und war oft von einer erneuten Gewichtszunahme begleitet [21]. In dieser Patientengruppe ist daher bereits eine Gewichts- bzw. BMI-Stabilisierung als Therapieerfolg zu werten.

Auch bei Kindern mit bi-allelichen (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in POMC, PCSK1 oder LEPR scheinen Lebensstilmaßnahmen allein für eine langfristige Gewichtsreduktion nicht ausreichend zu sein [30]. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die zugrunde liegende genetische Veränderung zu einer Störung der zentralen Appetitregulation führt, die durch Lebensstilmaßnahmen nicht ausreichend

adressiert wird und somit keine Linderung der Hyperphagie erfolgt [31, 32].

Kinder mit monogenen Formen der Adipositas sind aufgrund der extrem frühkindlichen Gewichtszunahme bereits im Kindergarten häufig Mobbing und Stigmatisierung ausgesetzt, was zu einer erheblichen psychosozialen Belastung führt. Daher ist die psychologische Betreuung ein unverzichtbarer Bestandteil des multimodalen Therapiekonzepts bei monogener Adipositas. Darüber hinaus kann es hilfreich sein, die Hilfe von Sozialarbeitern und Angebote der Familienhilfe in Anspruch zu nehmen, um betroffene Familien zu entlasten. Diese Maßnahmen können dazu beitragen, Hürden im Alltag abzubauen und die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu fördern, wodurch die Lebensqualität und das Selbstbewusstsein der Betroffenen gestärkt werden können [33].

Sollte die medikamentöse Therapie in Kombination mit einer Lebensstilintervention nicht den gewünschten Erfolg in der Behandlung der Adipositas und der Komorbiditäten bringen, gibt es als Ultima Ratio die Option der bariatrischen und metabolischen Chirurgie (siehe Seite 37). Bei Patienten mit bi-allelichen (wahrscheinlich) pathogenen Varianten im LEPR, POMC oder MC4R zeigte sich im ersten Jahr nach bariatrischer Operation zwar eine deutliche Gewichtsreduktion, im weiteren Verlauf kam es jedoch zu einer erneuten Gewichtszunahme. Zehn Jahre nach Operation betrug die mittlere Gewichtsreduktion nur -15 kg (IQR, -33,8 bis -2,9 kg) und die Patienten wiesen weiterhin eine schwere Adipositas auf (BMI 44,3 kg/m²; IQR: 40,7–58,3 kg/m²) [34]. Wie auch bei der Lebensstilintervention wird bei der bariatrischen und metabolischen Operation die zugrunde liegende Hyperphagie nicht ausreichend adressiert. Betroffene spüren zwar eine schnellere Sättigung durch die Magendehnung, erhalten jedoch weiterhin das anhaltende Hunger-Signal vom Gehirn. Dies kann zu Überessen, erneuter Magenüberdehnung und häufig zu einem raschen Gewichtsanstieg bereits kurz nach bariatrischer Operation führen.

Interessanterweise konnten Patienten mit mono-allelichen (wahrscheinlich) pathogenen MC4R-Varianten nach ei-

nem Roux-en-Y-Magenbypass auch langfristig ähnliche Erfolge bei der Gewichtsreduktion erzielen wie Patienten ohne genetische Veränderung [35]. Diese Ergebnisse konnten in einer Übersichtsarbeit für Patienten mit mono-allelichen (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in Genen kodierend für Komponenten des Leptin-Melanokortin-Signalwegs bestätigt werden: Betroffene verloren langfristig nur 3,43% (95% KI -4,09 bis -2,77) weniger Gewicht als Nicht-Träger [36].

Vor diesem Hintergrund ist eine humangenetische Abklärung vor bariatrischen Eingriffen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, essenziell, um den potenziellen Nutzen gegenüber den Risiken realistisch einzuschätzen und erfolglose Behandlungsversuche zu vermeiden [34, 35].

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15014-026-5915-4> in der Online-Version dieses Beitrags. Dort finden Sie auch eine Übersicht zu Fragebögen zur Erfassung einer Hyperphagie.

Prof. Dr. med. Martin Wabitsch

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)
Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE)
Eythstraße 24, 89075 Ulm,
martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de

Interessenkonflikt

SZ und RS erhielten Honorare für Vorträge, und Einladungen zu Kongressen von Rhythm Pharmaceuticals Inc. MS und KW nahmen als Investigator an klinischen Studien von Novo Nordisk A/S, Rhythm Pharmaceuticals Inc und Eli Lilly and Company teil. MW, MS und JvS erhielten Honorare für Vorträge und Beratungsleistungen, Einladungen zu Kongressen und nahmen als Principal Investigator an klinischen Studien von Amryt Pharma GmbH, Novo Nordisk A/S und Rhythm Pharmaceuticals Inc und Eli Lilly and Company teil. SZ, LS, RS und MW wurden mit Mitteln des Bundesministeriums für Forschung, Technologie und Raumfahrt (BMFTR) im Rahmen des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) unter dem Förderkennzeichen 01GL2407A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin/beim Autor. LR und JL hatten keine Interessenskonflikte.