

Neuigkeiten zur Akromegalie

(Vortrag von Prof. Dr. Herrmann, Bochum Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin am 18.04.2015, www.endo-bochum.de)

Die Akromegalie kann sich klinisch einerseits durch den Wachstumshormon-Exzess vor der Pubertät, das heißt vor Schluss der Epiphysenfugen, durch einen **Hochwuchs** bzw. **Gigantismus** und andererseits nach Schluss der Epiphysenfugen zeigen.

Ursache / Entstehung

Ursache der Akromegalie ist in über 95% der Fälle ein **Wachstumshormon-Exzess** des Hypophysenvorderlappens. Im seltenen Fällen kann ein ektopes Hypophysenadenom, wie z.B. bei Non-Hodgkin-Lymphomen oder Inselzellen-Tumoren, auftreten. Selten kann auch eine GHRH-Produktion (growth hormone releasing hormone) mit konsekutivem GH-Exzess (GH: growth hormone) durch ein hypothalamisches Hamarton, Gliom oder Gangliomzytom hervorgerufen werden. **Ektope GHRH-Tumoren** können ihre Ursache in einem **Karzinoid-Tumor**, **Pankreas-Zell-Tumor** oder in einem **Phäochromozytom** bzw. einem kleinzelligen Lungenkarzinom haben. Der originäre GH-Exzess wird bei der Akromegalie am häufigsten durch ein **sporadisches Hypophysenadenom** verursacht. Hierbei werden stark granulierende von geringgradig granulierenden Adenomen unterschieden. Zudem werden **Mischzelladenome (GH- und Prolaktin-Produktion)** als auch acidophile Adenome beschrieben. Bei dem vererbaren (hereditären) Syndromen ist hier **die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1)** als auch das **McCune Albright Syndrom** sowie der **Carney complex** zu nennen. Familiäre gonosomal vererbare Akromegalien sind äußerst selten. Kürzlich konnte im New England Journal of Medicine in der Dezemberausgabe 2014 eine Punktmutation (GPR 101 xq26) nachgewiesen werden. Hier startet das Längenwachstum bereits in den ersten Monaten, so dass das Kind im Alter von 3 Jahren 120 cm Körperlänge maß.

Prinzipiell werden bei Hypophysentumoren der Akromegalie zwischen **Mikro-** (<10 mm) und - (>10 mm) unterschieden. Die Form der Makroadenome hat nach einer kürzlichen Publikation aus der Arbeitsgruppe von Shlomo Melmed (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Januar 2015) entscheidenden Einfluss auf die medikamentöse Ansprechbarkeit von **Somatostatin-Analoga**, deren aggressiven Wachstums und operativen Outcome. Hier wird zwischen den konkaven (**Typ1-Tumor**), **flachen (Typ 2)** und sogenannten Erdnuss „**Peanut**“-**Tumoren (Typ 3)** unterschieden. Letztere haben eine geringere Ansprechbarkeit auf Somatostatin-Analoga bei aggressivem Wachstum und schlechtem chirurgischen Outcome. So ist die Überlebensrate von Typ 1 zu Typ 3 Tumoren abnehmend.

Symptome / Latenz bis zur Diagnosestellung

Die Zeit bis zum Entdecken der Krankheit konnte in den letzten Jahren verringert werden. So beträgt sie im Durchschnitt 2 Jahre (Range 6-48 Monate). Anhand von 313 unentdeckten Patienten mit Akromegalie im Alter von 49 Jahren wurde die häufigsten Symptome wie **Kopfschmerz** als auch **Akren-Wachstums** angegeben. Die anderen Symptome wie **Weichteilschwellung**, **große Zunge**, **vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrosis)**, **Karpaltunnel-Syndrom** etc. waren deutlicher seltener. Bei der Erstvorstellung dieser Symptome werden somit über 50% weder **Internisten/Endokrinologen** oder **Neurochirurgen** aufgesucht. So werden z. B. Neurologen bei Karpaltunnel-Syndromen, bei

Somnologen bei einem **Schlaf-Apnoe-Syndrom** oder **HNO-Mediziner** oder auch **Handchirurgen** bei Vergrößerung der Akren konsultiert. Bei der Erstvorstellung der Patienten führt eine Operation (z.B. eines Karpaltunnel-Syndroms, oder eine vergrößerten Zungen bzw. knolliger Nase) zur Diagnose der Akromegalie (Keskin et al, Journal of Endocrinological Investigation, Februar 2015).

Diagnose

Die Diagnose der Akromegalie wird einerseits durch die klinischen Symptome, der unzureichenden Suppression des **Wachstumshormons (GH: Growth Hormone)** im oralen Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose (Messung alle 30 Minuten über 120 Minuten) bei erhöhtem altersentsprechenden IGF-1-Spiegel und dem kernspintomographischen Nachweis des häufigen Hypophysenadenoms diagnostiziert. Anhand der Konsensus-Kriterien (Katznelson et al. JCEM 2014) ist eine unzureichende **Suppression des Wachstumshormons >1ng/ml** definiert. Wegen der höheren Variationskoeffizienten des IGF-1 unterschiedlicher **Immuno-Assay** ist die Validität dieses Parameters dem Wachstumshormon untergeordnet.

Primäres Ziel der Akromegalie ist neben der Linderung der akuten Symptome (Karpaltunnelsyndrom, Weichteilschwellung, Kopfschmerzen etc.) die **langfristigen Komplikationen** der Akromegalie zu verhindern. Zu diesen zählen das Schlaf-Apnoe-Syndrom durch Vergrößerung der Zunge und Einengung des oberen Atemtraktes, **Kieferveränderungen** als auch **Zahnausfälle, Schilddrüsenknoten** und **Schilddrüsenvergrößerungen (Struma), Herzveränderungen (Hypertrophie, Rhythmusstörungen), Colon-Polypen** sowie eine **Arthrose**. Makroadenome der Hypophyse können zu einer Einschränkung weiterer Hypophysenfunktionen mit Insuffizienzen der gonadotropen, thyreotropen und corticotropen Achse führen (**Hypophyseninsuffizienz**).

Regelmäßige Untersuchungen betreffen somit auf kardiologischer Seite eine **Langzeitblutdruckmessung, Echokardiographie, EKG** und **Duplex-Sonographie** der Arterien. Endokrinologischerseits betreffen dies die basale **Hormonanalytik** als auch den **GH-Suppressionstest**, den speziellen Akromegalie-Lebensqualitätsbogen (AcroQoL) und die **Knochendichtemessung** nach der **DXA-Methode**. Darüber hinaus ist eine **Coloskopie** durchzuführen und bei familiären Ursachen der Akromegalie ein entsprechenden Familien-Screening. Das **Schlaf-Apnoe-Syndrom** soll durch den **Epworth-Sleepines-Score** evaluiert werden.

Therapie

Bei der Therapie der Akromegalie sind die **operative Entfernung** des Adenoms auf transspenoidalen Wege (**transspenoidale Resektion**) durch einen nasalen Zugang als auch die **Radiotherapie (Gamma-Knife-Bestrahlung)** als auch die medikamentöse Therapie zu nennen. Bei Nachweis eines Mikro- oder Makroadenoms ist eine Operation anzustreben. Bei einem Resttumor ist auch eine erneute zweite Operation zu evaluieren (Katznelson et al, JCEM 2014). Eine präoperative Gabe von Somatostatin-Analoga verbessert nicht-signifikant das Operationsergebnis. Allerdings kann eine präoperative Gabe von **Somatostatin-Analoga (Octreotid oder Lanreotid)** z. B. das Schlaf-Apnoe-Syndrom und somit die Narkosefähigkeit und den postoperativen Verlauf verbessern. In diesem Falle sollte die präoperative Gabe von Somatostatin-Analoga evaluiert werden. Bei kernspintomographisch großen Makroadenomen, welche um die Arteria carotis interna wachsen und somit nahezu inoperabel sind, kann ein operatives sogenanntes **Debulking** die Ansprechbarkeit der medikamentösen Therapie mit Somatostatin-Analoga verbessern. (Karavitaki et al, Clinical Endocrinology, 2008). Bei medikamentöser Therapie ist bei geringer Aktivität der Akromegalie die Gabe von **Dopamin-Agonisten** (z. B. **Cabergolin** und **Bromcriptin**) zu evaluieren. Bei

unzureichender Kontrolle ist hier auf ein Somatostatin-Analogon zu wechseln. Bei Nebenwirkungen durch Somatostatin-Analoga und oder durch Dopamin-Agonisten ist hier der **Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant** indiziert. Auch kann eine **Kombinationstherapie** mit Somatostatin-Analoga (z. B. alle 6-10 Wochen) und die einmal wöchentliche Gabe von Pegvisomant eine gute Einstellung der Akromegalie erreichen (Giustina et al, Nature Reviews Endocrinology, 2014). Ein neuer Multi-Ligand-Somatostatin-Analog- **Pasireotid** kann bei unzureichender Wirksamkeit von Octreotid und Lanreotid jetzt eingesetzt werden. Dieser bietet den Vorteil einer höheren Affinität zum **Somatostatin-Rezeptor 5** welches die Proliferation des Adenoms im besonderen Maße hemmen kann. Nachteilig ist eine hiermit verbundene höhere Nebenwirkungsrate von medikamentös-induzierten Diabetes mellitus (sogenannter **Typ-3-Diabetes mellitus**). Die Applikationsformen der medikamentösen Therapie erstrecken sich von derzeit verfügbaren Tabletten (Cabergolin und Bromocriptin) zu tief subkutane Injektionen von Lanreotid, intramuskulären Injektionen von Octreotid und Pasireotid sowie der subkutanen Injektion von Pegvisomant. Das Pulver von Octreotid, Pasireotid und Pegvisomant muss durch ein Lösungsmittel injizierbar gemacht werden. Lanreotid liegt als Gel vor. Peter Trainer konnte im JCEM 2015 erste Daten zur Wirksamkeit des **oralen Octreotid** vorlegen. Die beste Dosiswirkungskurve hatte die 2x40mg Applikation. In dieser Dosis liegt die Ansprechrate im Vergleich zu niedrigen long-acting-Octreotid LAR 20 mg oder Lanreotid 90 mg bei 70 %. Bei höheren long-acting Dosen von 30 mg Octreotid LAR oder Lanreotid 120 mg bei nur 49 %.

Outcome

Die Mortalität der Akromegalie wird insbesondere durch den **postoperativen IGF-1-** und Wachstumshormonspiegel, dem Alter als auch die **Krankheitsaktivität-Dauer** bis zur Diagnosestellung determiniert (Holdaway et al, European Journal of Endocrinology 2008). In einer deutschen Arbeit von Christoph Schöfl (European Journal of Endocrinology 2015) wird auf die **Compliance** der Patienten hingewiesen. Bei einer Analyse von 120 akromegalen Patienten wurden die Gründe für einen Therapieversagen in über 20 % durch Ablehnung und bei weiteren 20% durch eine **Non-Compliance** angegeben. Weitere Ursachen sind der Wechsel der Medikation sowie eine **Therapieresistenz** als auch **Nebenwirkungen**. Ökonomische Aspekte spielen nur in weniger als 5% eine Rolle.