



**7. Süddeutscher Hypophysen- und
Nebennieren-Tag
18. 4. 2015**



Akromegalie

Symptome, Diagnose, Therapie

J. Schopohl,
Medizinische Klinik IV
Ziemssenstr. 1
80336 München

Jochen.Schopohl@med.uni-muenchen.de



Wie häufig ist eine Akromegalie? (Inzidenz)

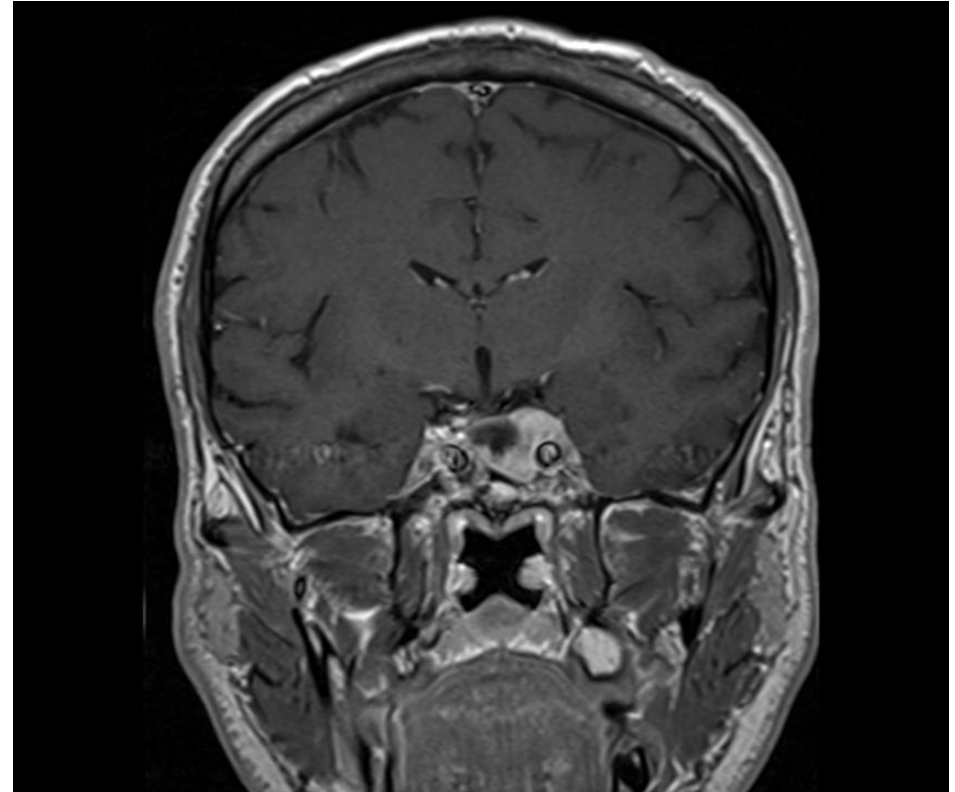
Neuerkrankungen pro Jahr: **4 bis 6 pro Million Einwohner**

Wieviele Patienten mit Akromegalie gibt es? (Prävalenz)

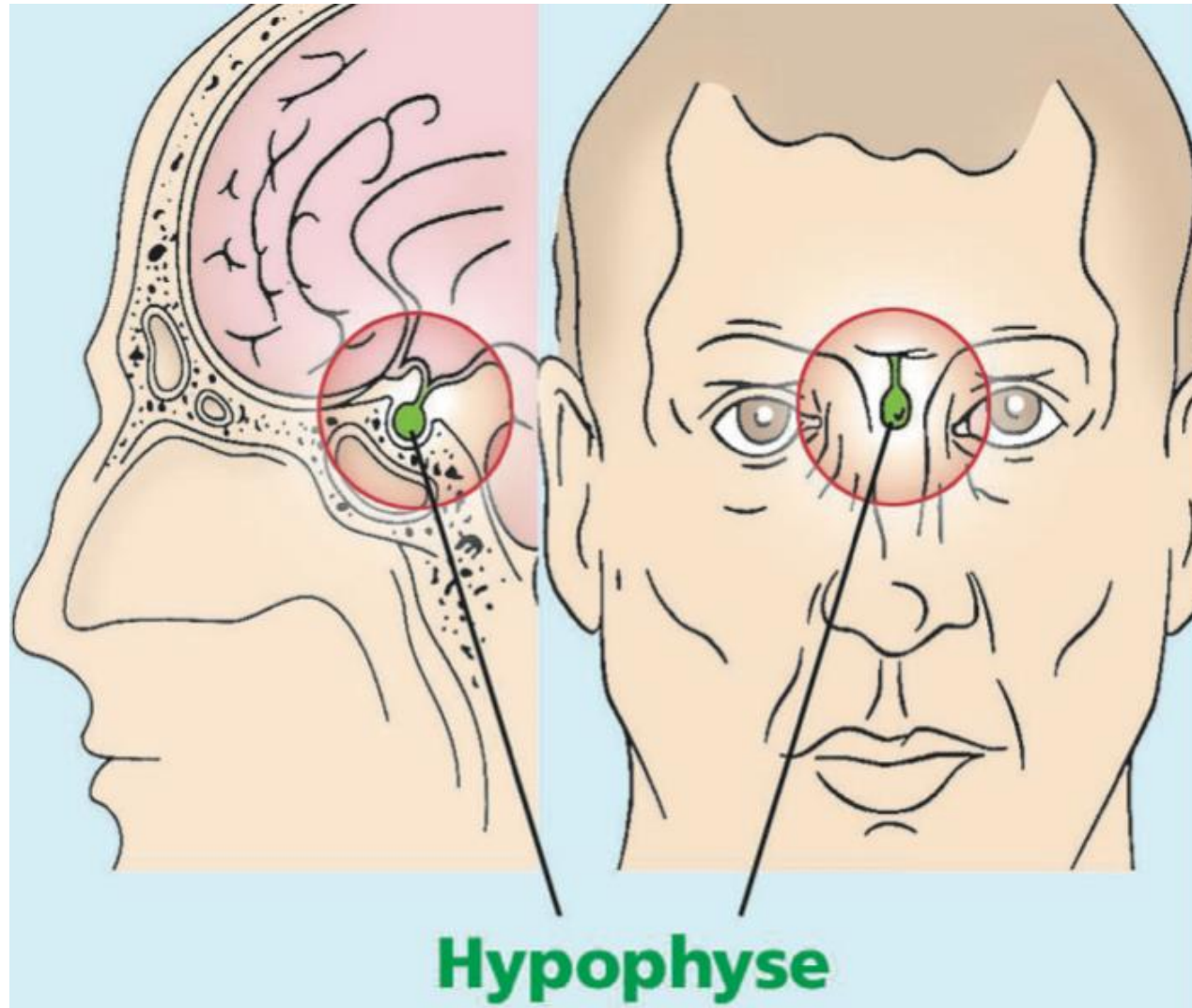
40 bis 60 Patienten pro Million Bewohner

Ursachen der Akromegalie

- **Wachstumshormon-Überschuss durch ein Hypophysen-Tumor, der autonom Wachstumshormon ausschüttet**
 - häufigste Ursache (~99%)
 - meist benignes Adenom
- **ektope Ausschüttung von Wachstumshormon (z.B. Pankreas-Insellzell-Tumor) oder Somatoliberin (z.B. SCLC/Bronchialkarzinoid)**
 - sehr selten



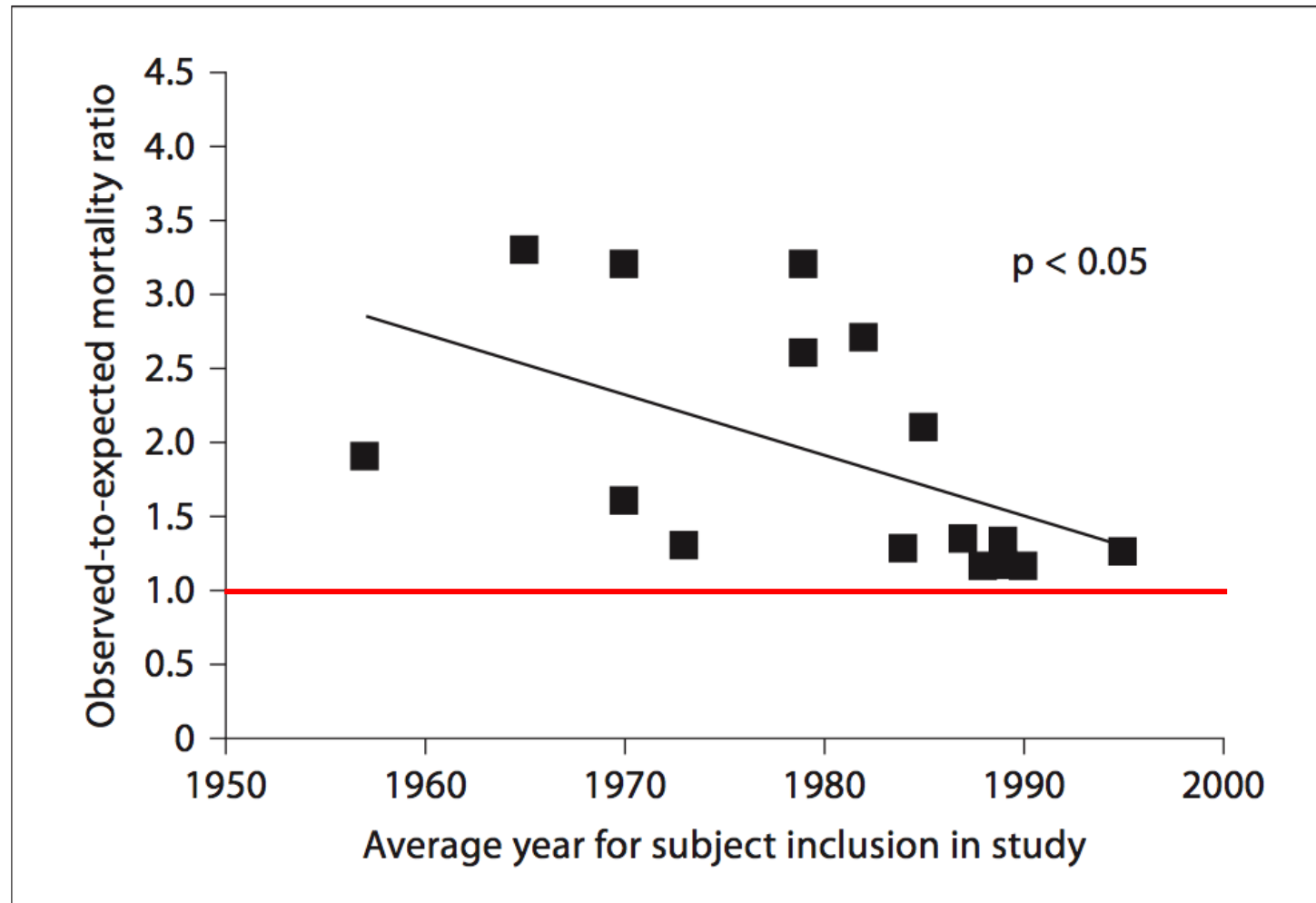
Lage der Hypophyse („Hirnanhangsdrüse“)



Alexander Sisonenko (1958-2012)



Mortalität akromegaler Patienten



Erste Symptome

- Befragung von Patienten: Was waren die ersten Symptome, an die Sie sich erinnern können?
 - Vergrößerung von Händen (Ehering passt nicht mehr, Handschuhe zu klein geworden) und Füßen (Schuhe passen nicht mehr)
 - Veränderungen des Kiefers (Prognathie, Zahnlücken)
 - Vergrößerungen der Gesichtszüge
 - Gelenkschmerzen
 - Frauen: Zyklusunregelmäßigkeiten / sek. Amenorrhoe
 - Karpaltunnelsyndrom
 - ausgeprägte Schweißneigung

Symptome und Begleiterkrankungen

Tumorkompression	Gesichtsfelddefekte, Kopfschmerzen, Hypophysen-Insuffizienz
Skelett	Vergrößerung von Händen und Füßen, Gelenkbeschwerden, Prognathie, Supraorbitalwulst
Metabolismus	pathologische Glukosetoleranz, Diabetes mellitus
Weichteile	Weichteilschwellung, Hautverdickung, Karpaltunnelsyndrom
Organbeteiligungen	Herz: Kardiomegalie/-myopathie, Linksherzhypertrophie, Hypertonie Lunge und Atemwege: Schlafapnoe Haut: Schweißneigung (besonders an den Händen) Schilddrüse: Struma Prostata: Prostatahyperplase Zunge: Makroglossie Leber: Hepatomegalie Milz: Splenomegalie Nieren: Renomegalie Kolon: Polypen
Psychopathologie	Depression, Antriebsarmut, Minderwertigkeitsgefühle

Diagnostik

- basale Hormonspiegel in Kombination mit Funktionstestung:
Wachstumshormonüberschuss bei aktiver Akromegalie
 - basales Wachstumshormon $> 1 \mu\text{g/l}$
 - Wachstumshormon bleibt $> 0,4 \mu\text{g/l}$ im oralen Glukose-Toleranz-Test
 - **erhöhtes IGF-I**
- bei Diagnosesicherung:
 - MRT Sella (Nachweis Hypophysen-Adenom)
 - Gesichtsfelduntersuchung (Defekte vorhanden?)
 - Evaluierung etwaiger Komorbiditäten (Diabetes? Hypertonie? Schlafapnoe?)

Therapieziele

- **Ziele**

- IGF-1 im alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich
- basales GH < 1 ng/ml bzw. GH im oralen Glukosetoleranztest $< 0,4$ ng/ml
bei Messung mit einem ultrasensitiven GH-Assay
- Reduktion des Tumorumens
- Symptomkontrolle

Therapiemöglichkeiten



Operation



Medikamente



Bestrahlung

Hypophysen-Chirurgie

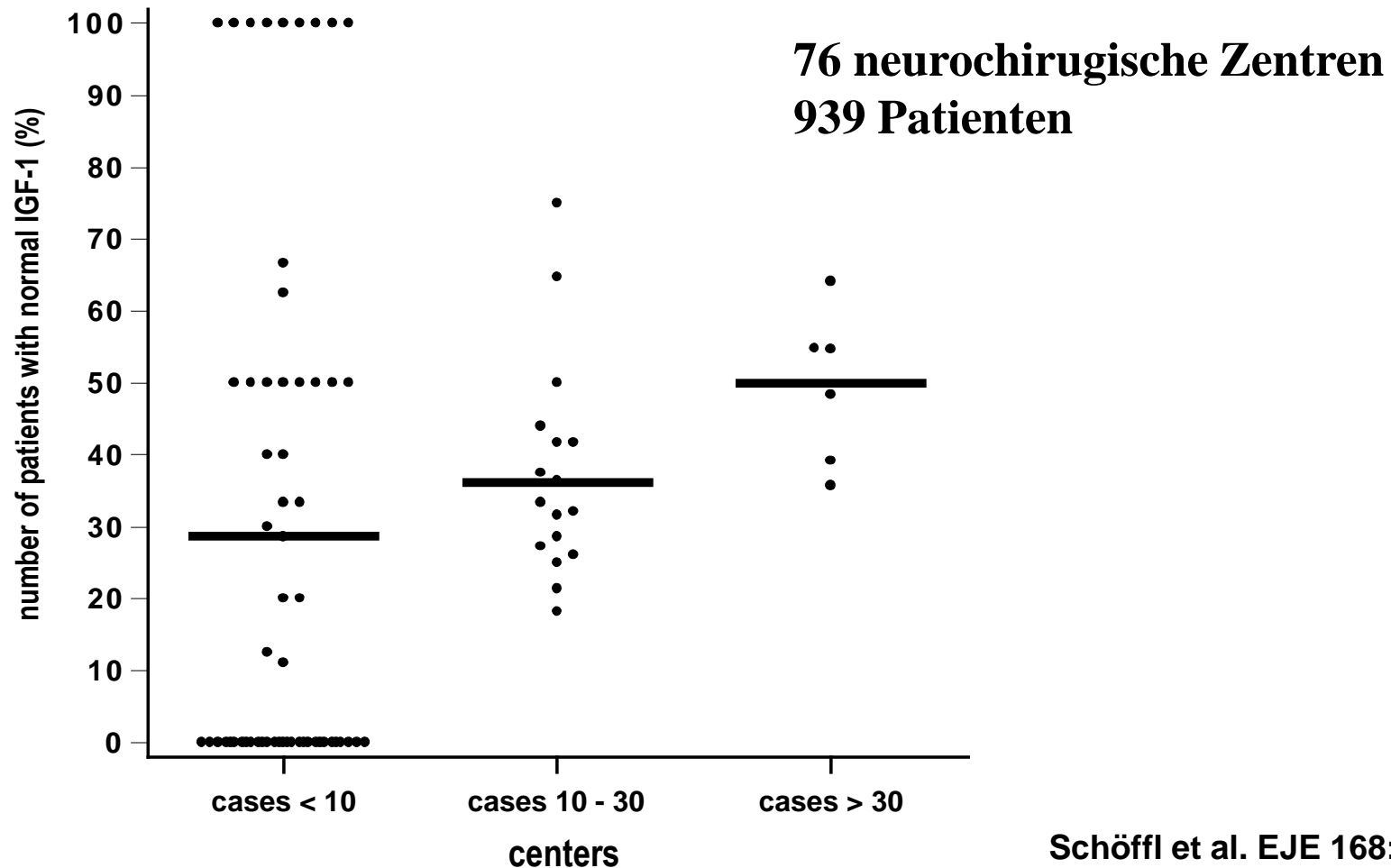
- Therapie der 1. Wahl
- Erfolgsrate
 - Remission in 46-90 % der Fälle
 - 70-90% bei Mikroadenomen (< 1cm)
 - 40-60% bei Makroadenomen* (≥ 1 cm)
 - praktisch wird etwa jeder 2. Patient durch OP geheilt
- prädiktive Faktoren des Erfolgs
 - Tumorgröße und beteiligte Strukturen
 - prä-operative Wachstumshormon-Spiegel
 - Erfahrung des Operateurs

* ~70% der GH-produzierenden Adenome sind bei Diagnosestellung Makroadenome

Neurochirurgie

Operationsergebnisse in Abhängigkeit der Erfahrung des Neurochirurgen

Auswertung aus dem Deutschen Akromegalie Register

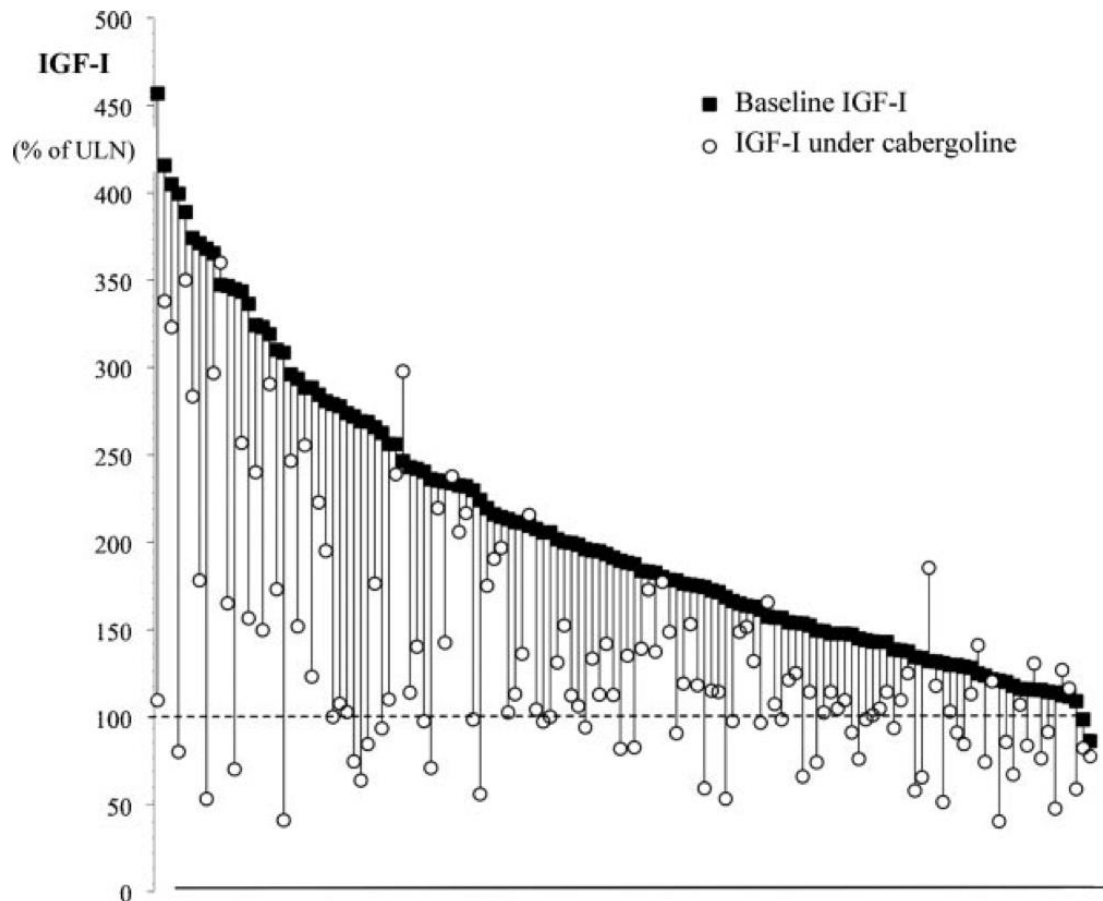


Medikamentöse Therapie

- 3 Substanzklassen
 - Dopaminagonisten
 - Bromocriptin (Pravidel®)
 - Cabergolin (Dostinex®)
 - Somatostatinanaloga
 - Octreotid (Sandostatin® LAR)
 - Lanreotid (Somatuline® Autogel)
 - Pasireotid (Signifor® LAR)
 - Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonisten
 - Pegvisomant (Somavert®)

Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Dopaminagonisten (Cabergolin)



Metaanalyse

n=150

IGF-I normalisiert 34%

IGF-I > doppelter Normbereich



Normalisierung gering

Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Somatostatinanaloga (Lanreotid Octreotid)

IGF-I normalisiert

GH < 2,5 µg/L

{

40 bis 70%

aber: neuere Daten nur 25 bis 35%

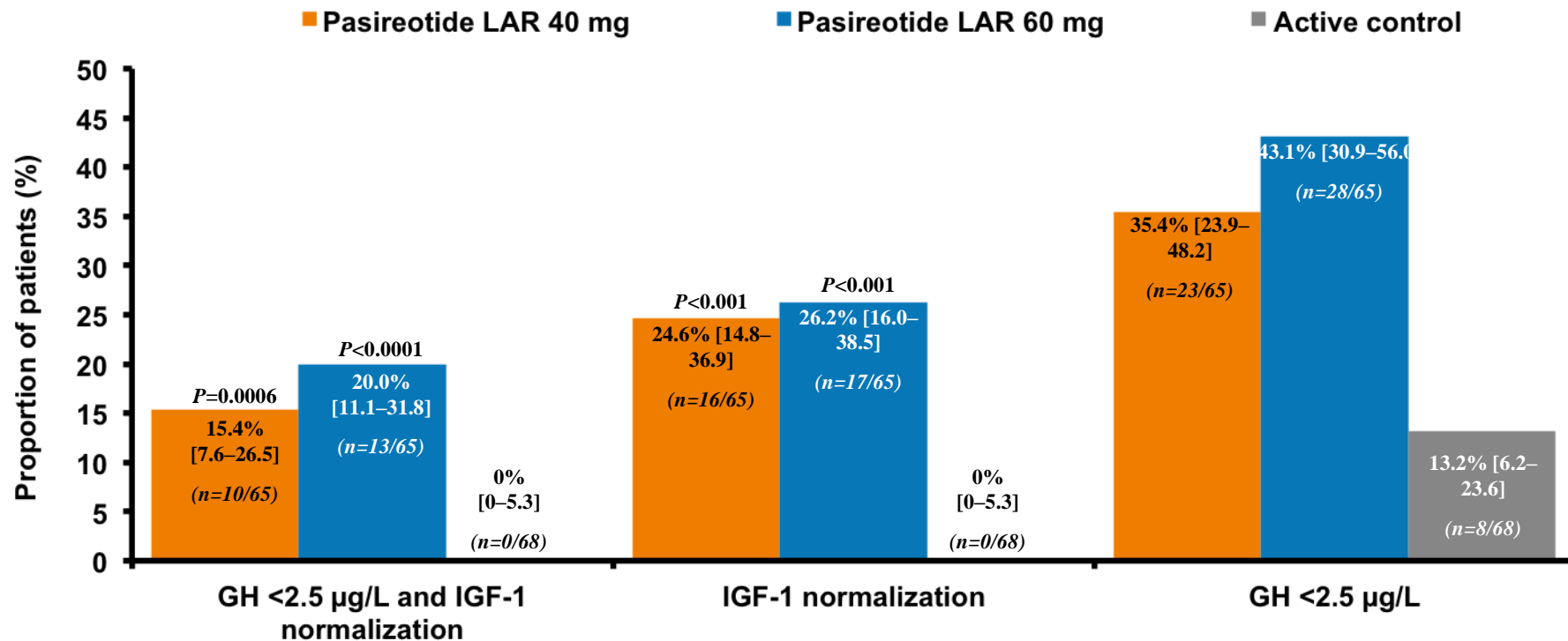
Therapieversager: 5 bis 10%

Ursache: fehlende Somatostatinrezeptoren

Freda et al. JCEM 90: 4465-4473 (2005)
Melmed et al. JCEM 94:1509-1517 (2009)

Pasireotid LAR bei unzureichendem Ansprechen von Octreotid LAR oder Lanreotid Autogel

15.4% and 20.0% of pasireotide LAR 40 mg and 60 mg patients achieved biochemical control at 24 weeks, compared with no patients in the active control group

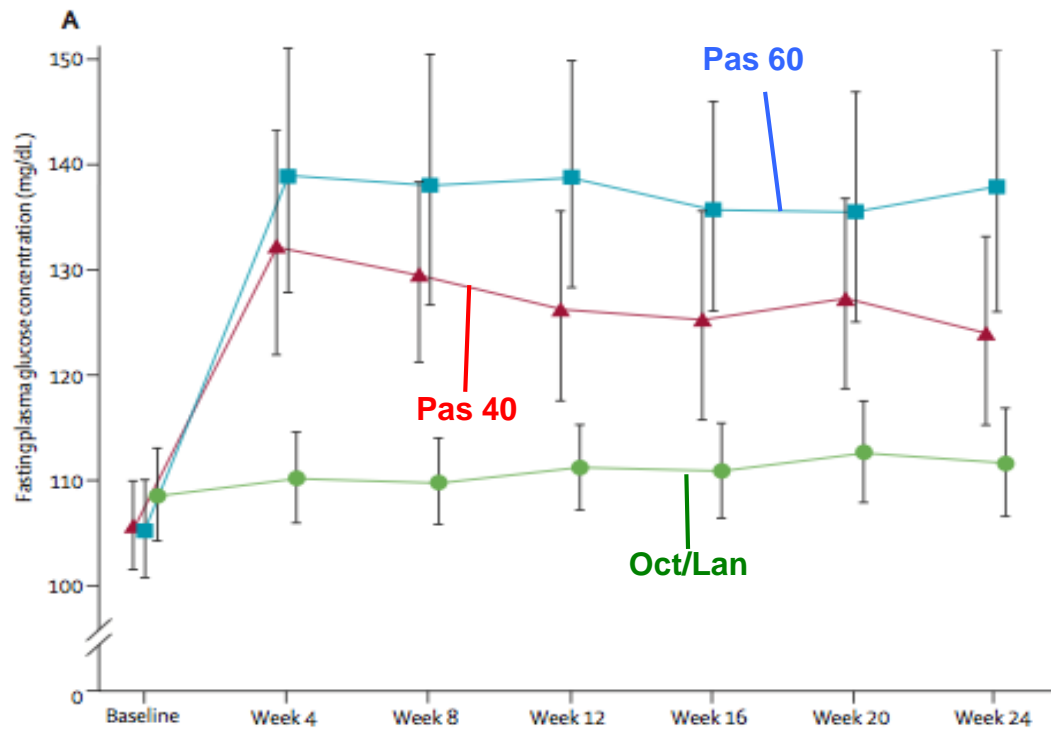


Note: Data [xx-xx] represents 95% confidence intervals

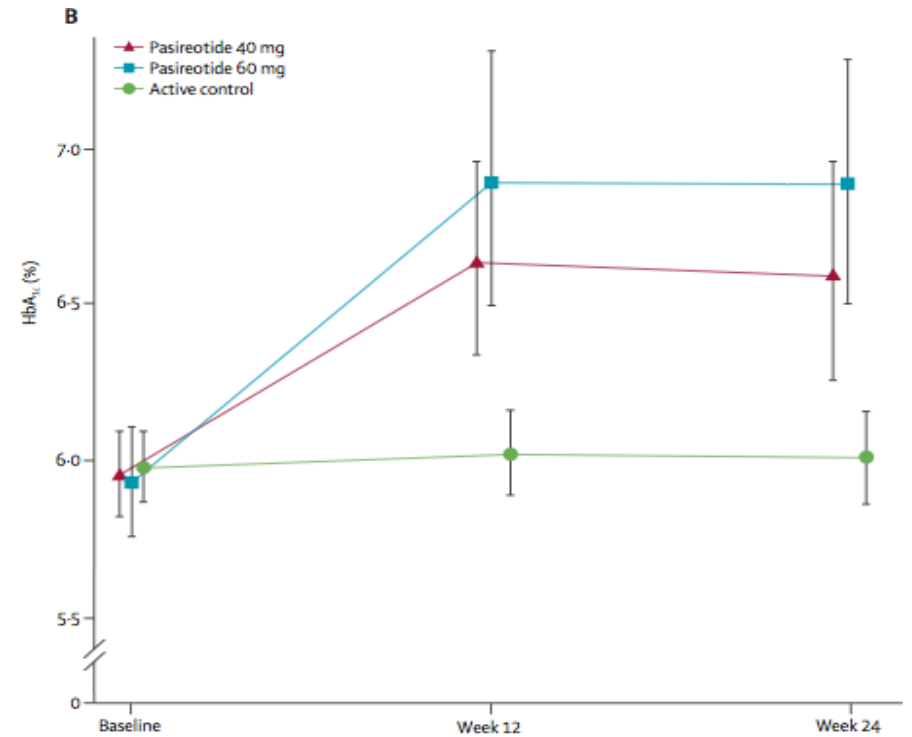
Gadelha et al. Lancet 2014

Pasireotid und Blutzucker

Fasting plasma glucose



HbA1c



Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Pegvisomant

(Wachstumshormonantagonist)

- tgl. s.c. Injektion von 10 bis 20 mg (40 mg)
- IGF-I normalisiert bei 65%
- Mit deutlicher Verbesserung der klinischen Symptome

Therapeutisches Vorgehen

Therapie 1. Wahl:

**transsphenoidale Operation
Somatostatinanaloga (Einzelfall)**

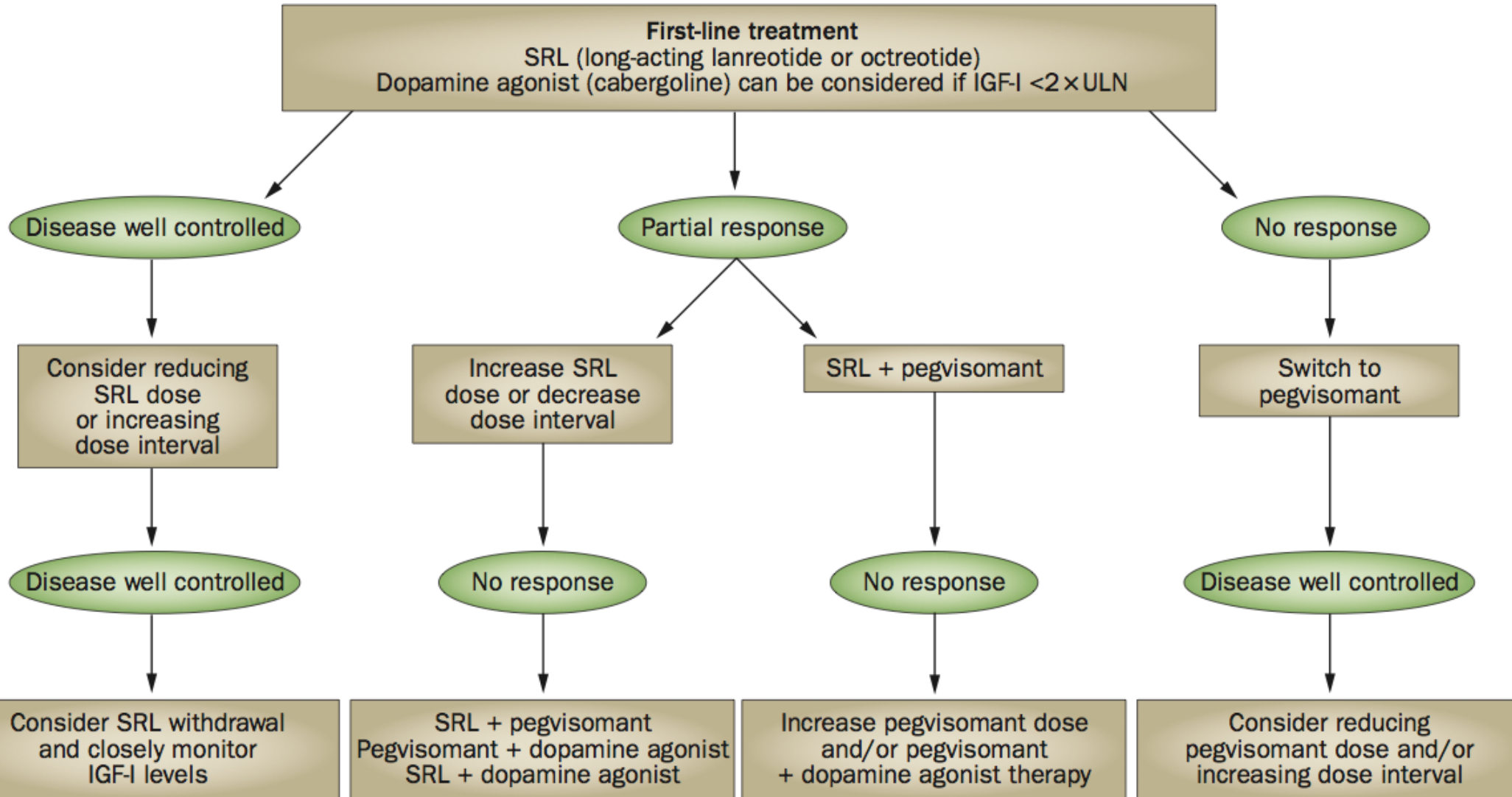
**Therapie 2. Wahl
(nach Op):**

Medikamentöse Therapie

**Therapie 3. Wahl
(nach Op + Med.):**

**Stereotaktische Bestrahlung
Konventionelle Bestrahlung**

Medikamentöse Therapie (nach OP)



Neuere Therapieformen

- Octreolin (orales Octreotid)**
- Camurus (Octreotid s.c.)**
- Lanreotid PRF (alle 3 Monate)**
- Somatoprim (neues Somatostatinanalogon)**
- Antisense Oligonucleotide (Synthese des GH Rezeptors)**

Vielen Dank
Ihre die Aufmerksamkeit !

