

# **Akromegalie**

**Selten und spät diagnostiziert**

**ein pathophysiologisches und therapeutisches Update**

**Prof. Dr. med. Alexander Mann  
Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie  
Endokrinologikum Frankfurt am Main  
Stresemannallee 1/3, 60596 Frankfurt**

# Agenda

## Abschnitt 1 (Folie 3-10)

- Klinische Symptome
- Epidemiologie und Zeit bis Diagnosestellung
- Ursachen

## Abschnitt 2 (Folie 11-18)

- Folgen des Hypophysenadenoms
- GH und IGF-1: Wirkung und Effekte auf / in
  - Bindegewebe, Haut und Organe
  - den Stoffwechsel
  - der Tumorentstehung

## Abschnitt 3 (Folie 19-28)

- Diagnostik
- Behandlungsziele
- Therapeutisches Vorgehen
  - Therapiealgorithmus
  - Therapieoptionen

## Abschnitt 4 (Folie 29-33)

- Unkontrollierte Akromegalie
- Fallbeispiel

# Klinische Symptome der Akromegalie

- Vergrößerung der Gesichtszüge (Vorwölbung der Stirn, Vergrößerung der Lidwülste)
- Wachstum von Nase, Ohren und Lippen
- Ausdehnung des Unterkiefers mit Lücken zwischen den Zähnen
- Unter- und Oberkiefer passen nicht mehr aufeinander



Bild links: D. Klingmüller et al.:  
Diagnostik von Hypophysenadenomen.  
Deutsches Ärzteblatt (2001) 98, 46  
<https://www.aerzteblatt.de/pdf/98/46/a3053.pdf>

Bild Mitte: "P. Chanson et al.: Facial  
aspect of a patient with acromegaly.  
Orphanet J Rare Dis (2008),  
<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>

Bild rechts:  
<https://nl.wikipedia.org/wiki/Acromegalie>

Burkhard Manfras et al.: Praxishandbuch Endokrinologie, Med. Wiss. Verlagsgesellschaft (2015), pp. 9-15

# Klinische Symptome der Akromegalie

- Kehlkopf wird größer, die Stimme tiefer und rauher
- Wachstum der Zunge erschwert das Sprechen (Makroglossie)
- Wachstum aller Akren, besonders auffällig an Händen, Füßen, Finger und Zehen
- Hüte, Schuhe und Ringe passen nicht mehr
- Körperbehaarung nimmt zu



Bild links:  
E. Krause et al.: Makroglossie im Rahmen einer Akromegalie. Zahnärztliche Mitteilungen 3 (2008) [http://www.zm-online.de/hefte/Makroglossie-im-Rahmen-einer-Akromegalie\\_25236.html#](http://www.zm-online.de/hefte/Makroglossie-im-Rahmen-einer-Akromegalie_25236.html#)

Bild rechts:  
Neurochirurgie Uniklinik Tübingen  
[http://www.neurochirurgie-tuebingen.de/website/index.php?article\\_id=293](http://www.neurochirurgie-tuebingen.de/website/index.php?article_id=293)

Burkhard Manfras et al.: Praxishandbuch Endokrinologie, Med. Wiss. Verlagsgesellschaft, pp. 9-15 (2015)

# Klinische Symptome bei Akromegalie<sup>1-4</sup>

- Kopfschmerzen
- Sehstörungen
- Libidoverlust
- Hypogonadismus
- vermehrtes Schwitzen
- Vergrößerung der Schilddrüse bei normaler Schilddrüsenfunktion
- Hypertonie
- Glukose-Stoffwechselstörungen
- Fettstoffwechselstörungen
- Einschränkung der Hoden- bzw. Eierstockfunktion
- Darmpolypen
- Vermehrtes Wachstum von Lippen, Zunge, Kiefer, Kehlkopf und Strukturen der Nase
  - ↳ Obstruktion der Atemwege
  - ↳ relativ häufig Schlafapnoe-Syndrom kombiniert mit vermehrter Tagesmüdigkeit
- Kardiovaskuläre Erkrankungen: Kardiomegalie, KHK
- Organomegalie
- Deutlich verkürzte Lebenserwartung



1. C. Strasburger. et al.: Akromegalie erkennen – Blickdiagnose kann Leben retten, Der Allgemeinarzt (2015) 19: 47-52
2. S. Petersenn et al.: Krankheitsbild Akromegalie. Deutsches Akromegalie-Register [www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011](http://www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]
3. R. Leinmüller R.: Akromegalie: Harte Daten, Deutsches Ärzteblatt (2004); 101 (8) B-401
4. L. Katznelson : Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, (2014), 99(11):3933–3951

# Veränderung der Gesichtszüge einer Patientin mit Akromegalie

- Vergrößerung der Gesichtszüge im Krankheitsverlauf einer Patientin mit Akromegalie vor Diagnosestellung



1977



1981



1983



1988

A. Colao: Improvement of Cardiac Parameters in Patients With Acromegaly Treated With Medical Therapies. *Pituitary* (2012) 15 (1), 50-58  
licence number 4078271401118

# Epidemiologie

- Inzidenz: 3 bis 4 Patienten auf eine Million /Jahr<sup>1</sup>
- Neuerkrankungsrate in Deutschland: etwa 300 Menschen pro Jahr. Wahrscheinlich ist die Erkrankungsrate aber deutlich höher <sup>1</sup>
  - ↳ Aktuell leben etwa 5.000 bis 10.000 Menschen mit Akromegalie in Deutschland. Diese Zahl lässt sich nur schätzen, da vermutlich eine recht hohe Dunkelziffer vorliegt <sup>2</sup>
- Männer und Frauen erkranken in etwa gleich häufig<sup>3</sup>
- Haupterkrankungsalter liegt zwischen 30 und 60 Jahren<sup>3</sup>

1. H.J. Schneider et al.: High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels; *Clinical Endocrinology* 2008, 69 (3), 432-435, 10
2. M. Reincke et al.: The German Acromegaly Registry: Description of the database and initial results *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* (2006) 114 (9): 498-505
3. U. Plöckinger: Akromegalie. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Hormone und Stoffwechsel [www.endokrinologie.net/akromegalie.php](http://www.endokrinologie.net/akromegalie.php) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]

# Zeit bis Diagnosestellung

- Symptome zu Beginn meist diskret<sup>1</sup>
- Erkrankung oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert<sup>1</sup>
- Vom Erkrankungsbeginn bis zur Diagnose vergehen in der Regel 5 bis 10 Jahre<sup>2</sup>
- Diagnose bei 4 von 10 Patienten eher zufällig durch den behandelnden Arzt, Zahnarzt oder bei einer Röntgenuntersuchung, ohne dass Beschwerden angegeben werden. Bei den übrigen Patienten erfolgt die Diagnose aufgrund einzelner Symptome<sup>3</sup>

1. L. Katznelson: Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, (2014), 99(11):3933–3951
2. J. Schopohl et al.: Akromegalie – Erkennen, Therapieren, Optimieren. Deutsches Akromegalie-Register, Endokrinologie Informationen (2013); Sonderheft
3. S. Petersenn et al.: Krankheitsbild Akromegalie. Deutsches Akromegalie-Register [www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011](http://www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]



# Ursache der Akromegalie (1)

- Hypophysentumor bei 99% der Patienten die Ursache
  - ↳ Gutartiges Adenom
  - ↳ Bei 40% aktivierende Mutationen des Gs-alpha Gens, bei Kindern findet sich eine Assoziation mit Mikroduplikationen auf Chromosom Xq26.3
  - ↳ Tumor sezerniert hohe Mengen an Wachstumshormon (Growth Hormon, GH), direkte Effekte auf zahlreiche Organe
  - ↳ Wachstumshormon stimuliert in der Leber die Bildung von *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) synthetisiert. Die Symptome von Akromegalie werden in erster Linie durch insulinähnliche Wachstumsfaktoren verursacht.

# Das klinische Bild der Akromegalie entsteht durch ...

- Raumforderung des Tumors
- eine Wachstumshormon-Überproduktion
- und eine teilweise oder komplette Hypophyseninsuffizienz

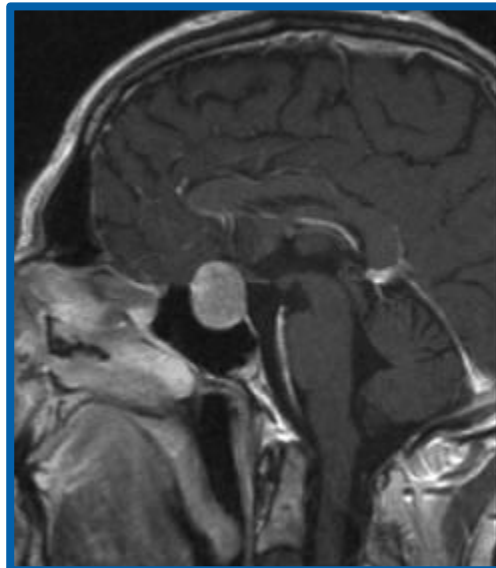


Bild:

[http://www2.medizin.uni-greifswald.de/neuro\\_ch/index.php?id=478](http://www2.medizin.uni-greifswald.de/neuro_ch/index.php?id=478) [Datum letzter Aufruf: 30.03.2017]

Dekker's et al.: Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab (2008) (1) pp.61-67

# Folgen des Hypophysenadenoms

- Raumforderung des Adenoms führt zu Kopfschmerzen<sup>1</sup>
- Überproduktion hypophysärer Hormone<sup>1</sup>
- Einschränkungen des Gesichtsfelds:<sup>1</sup>

Patient



Gesundes  
Auge

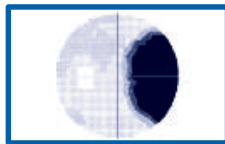


Beginnender  
Ausfall



Fortgeschrittener  
Ausfall

Augenarzt



Gesichtsfeldmessung: dunkle Flächen = Gesichtsfeldausfälle

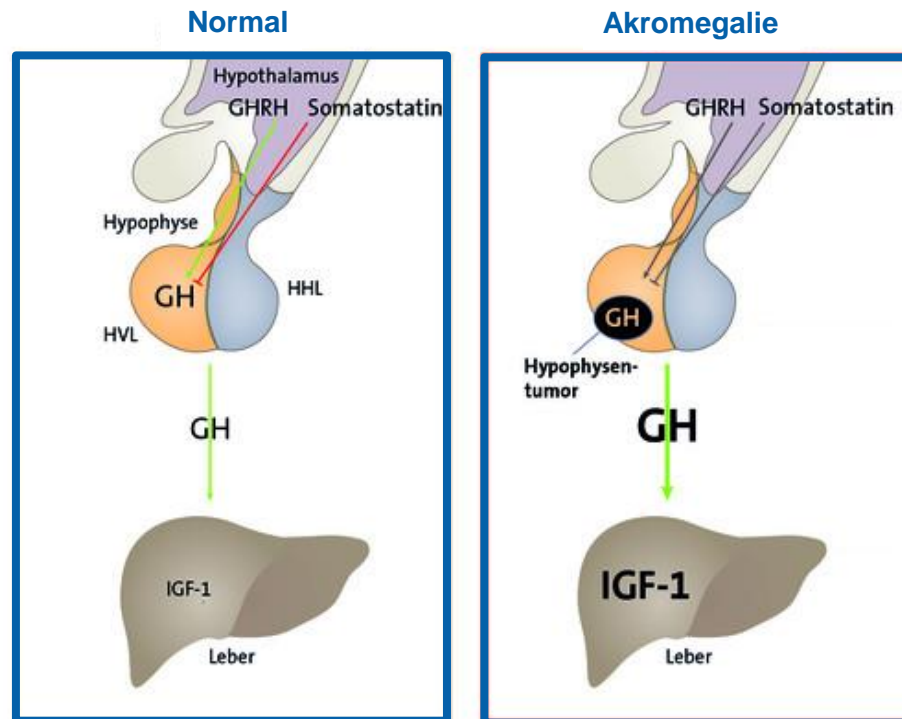
- **Ausfall hypophysärer Funktionen:**<sup>2</sup>
  - bei der Frau: Zyklusstörungen, Infertilität,  
beim Mann: Libido- & Potenzverlust, Infertilität
  - Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen
  - Myxödem (teigig geschwollene Haut im Gesicht und an den Extremitäten)
  - Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose

Bilder aus: M Buchfelder, G. K. Stalla, Hypophysentumoren: Von der Diagnose zur Therapie Ein Patientenratgeber, ISBN PVV-Verlag, [http://www.glandula-online.de/fileadmin/informationmaterial\\_broschueren/hypophysentumoren.pdf](http://www.glandula-online.de/fileadmin/informationmaterial_broschueren/hypophysentumoren.pdf) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]

1. L. Katznelson: Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, (2014), 99(11):3933–3951
2. S. Petersenn et al.: Krankheitsbild Akromegalie. Deutsches Akromegalie-Register [www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011](http://www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]

# Ursache von Akromegalie (2)

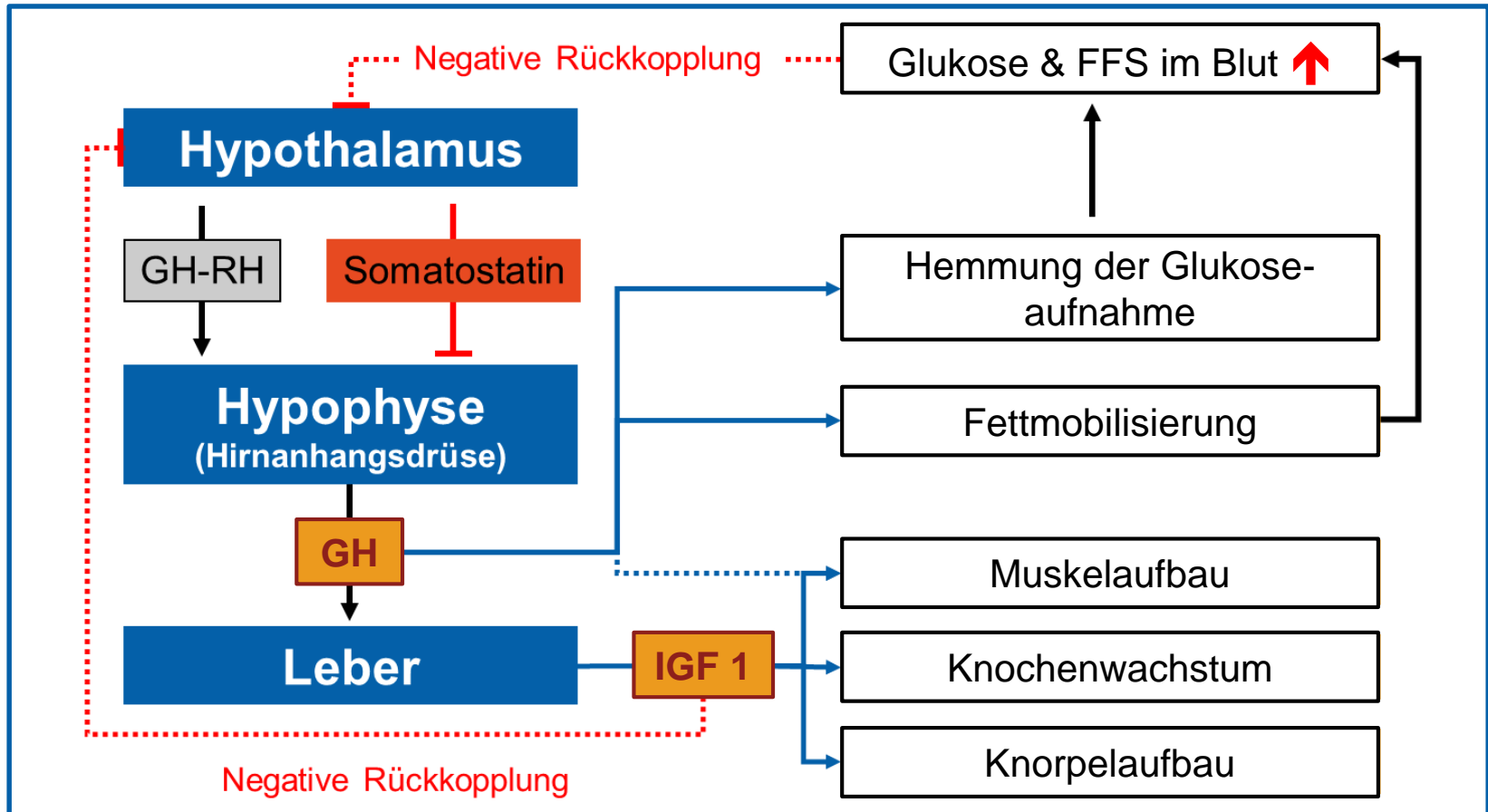
- Vermehrte Stimulation der IGF-1-Synthese in der Leber durch die Wachstumshormon-Mehrsekretion bei Akromegalie



nach: Chr. Strasburger, J Sauer,  
Akromegalie erkennen,  
Der Allgemeinarzt 2015/19,  
<http://www.med-ettraining.de/?id=14&uid=161>

GH: Wachstumshormon; GHRH: Wachstumshormon-freisetzendes Hormon;  
HHL: Hypophysenhinterlappen; HVL: Hypophysenvorderlappen;  
IGF-1: Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1

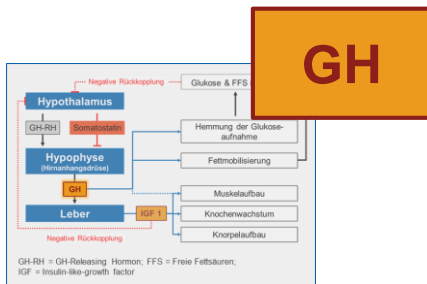
# So wirken GH und IGF-1



GH-RH = GH-Releasing Hormon; FFS = Freie Fettsäuren; IGF = Insulin-like-growth factor

Nach: A. Giustina et al.: A consensus on the medical treatment of acromegaly, Nat. Rev. Endocrinol. (2014) 10, 243-248

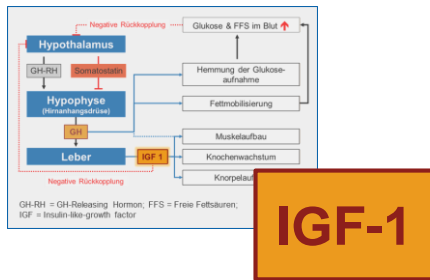
# Direkte Wirkungen von GH



- ↪ Bei Kindern: Riesenwuchs durch Knochenwachstum<sup>1</sup>
- ↪ Diabetogene Wirkung (GH als Gegenspieler von Insulin, Steigerung der Insulinresistenz, Hyperinsulismus, Lipolyse, Ketogenese, Hyperglykämie)<sup>2</sup>
- ↪ Salz- und Wasserretention<sup>3</sup>
- ↪ Laktogenese<sup>4</sup>
- ↪ Synthese von wachstumsvermittelnden Hormonen in der Leber (IGF-1)<sup>5</sup>

1. C. Strasburger et al.: Akromegalie erkennen – Blickdiagnose kann Leben retten, Der Allgemeinarzt (2015) 19: 47-52
2. Moller et al.: Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid and Protein Metabolism in Human Subjects; Endocrine Reviews (2009) 30(2):152-177
3. P. Kamenicky et al: Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly, Endocrinology. (2008) 149(7):3294-305.
4. A. Muhammad et al.: Pregnancy and acromegaly Pituitary (2017) 20: 179
5. L. Katznelson: Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, (2014), 99(11):3933–3951

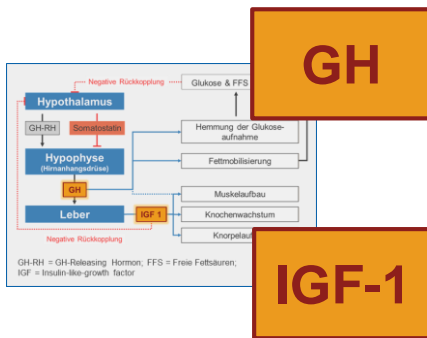
# IGF-1-vermittelte Wirkungen bei Akromegalie



## Wachstumsförderung durch IGF-1:

- ↪ Proteinsynthese
- ↪ Aminosäuretransport
- ↪ Muskelmasse
- ↪ Knorpelwachstum
- ↪ Knochenwachstum
- ↪ Zellproliferation
- ↪ DNS- und RNS-Synthese

# Effekte von GH und IGF-1 auf Bindegewebe, Haut und Organe

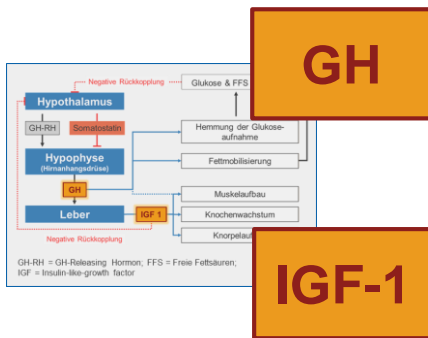


- Verdickung des Bindegewebes
- Teigartige Veränderung der Haut im Bereich von Gesicht und Extremitäten, mit Schwellungen der Handflächen und Fußsohlen
- Geschwollene Augenlider
- Vergrößerte Hautporen und vermehrte Behaarung
- Verdickte und verhärtete Nägel
- Pigmentnaevi
- Ölige Schweißbildung verbunden mit Ausbildung eines unangenehmen Körpergeruchs
- Organvergrößerungen (unter anderem Elongation des Darms, Glaukom aufgrund von Gewebhypertrophie um den Schlemmkanal)

S. Petersenn et al.: Krankheitsbild Akromegalie. Deutsches Akromegalie-Register  
[www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011](http://www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]



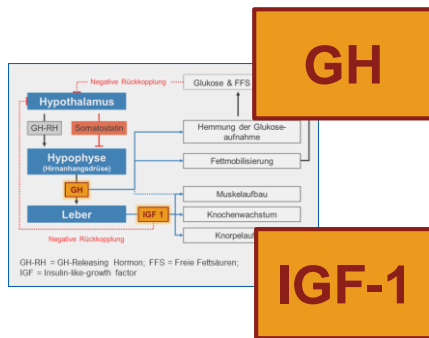
# Effekte von GH und IGF-1 auf den Stoffwechsel



- GH/IGF-1-System eng an das Glucagon/Insulin-System gekoppelt <sup>1</sup>
- Erhöhte Sekretion von GH: <sup>2</sup>
  - ↪ Insulinresistenz und Hyperinsulinämie
  - ↪ häufig Diabetes oder zumindest gestörte Glukosetoleranz
- Zum Zeitpunkt der Diagnose: <sup>3</sup>
  - ↪ 26% der Patienten erhöhte Nüchtern-Blutglukosekonzentrationen oder eingeschränkte Glukosetoleranz
  - ↪ 28% der Patienten mit manifestem Diabetes

1. Moller et al.: Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid and Protein Metabolism in Human Subjects; Endocrine Reviews (2009) 30(2):152-177
2. S.J. Neggers et al.: Diabetes from Growth Hormone Excess; Karger (2014), vol 22, pp1-9. doi:10.1159/000357242
3. Alexopoulo et al.: Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly; Pituitary (2014) Feb; 17 (1):81-9. doi:10.1007/s11102-013-0471-7

# Effekte von GH und IGF-1 in der Tumorentstehung



- Sehr häufig Schilddrüsenvergrößerung <sup>1</sup>
- Vermehrt Prostata-Hyperplasie bei Männern und Uterus-Myome bei Frauen <sup>1</sup>
- Maligne Tumorerkrankungen: Kein sicherer Nachweis einer allgemein erhöhten Sterblichkeit an Tumorerkrankungen <sup>2</sup>
- Die Rate an Kolonkarzinomen ist in einigen Studien erhöht <sup>3</sup>
- Die Rate an Kolonpolypen ist in einigen Studien erhöht <sup>3</sup>

1. S. Petersen et al.: Krankheitsbild Akromegalie. Deutsches Akromegalie-Register [www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011](http://www.akromegalie-register.de/wDeutsch/akromegalie/krankheitsbild.php?navanchor=1110011) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]
2. Loeper et al.: Acromegaly: re-thinking the cancer risk. Rev. Endocr Metab Disord. 2008 Mar;9(1):41-58
3. Rokkas T et al.: Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2008 Jun 14;14(22):3484-9.

# Diagnostik

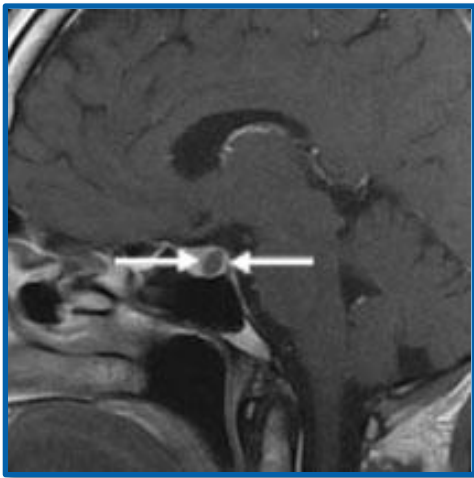
- **Akromegalie ist eine der wenigen Erkrankungen, bei der eine Blickdiagnose im Sinne einer Verdachtsdiagnose zu stellen ist**

- Such-Test: Bestimmung von IGF-1 (geschlechtsspezifisch normale IGF-1-Konzentration schließt eine Akromegalie jedoch nicht mit Sicherheit aus)
- „Goldstandard“: Glukosetoleranztest (OGTT)
- **Nach Gabe von Glukose Werte für GH bei mindestens 1 µg/l**
  - ↳ **Diagnose Akromegalie gesichert**
- Bestimmung des GH-Werts und von IGF-1 sind wichtig

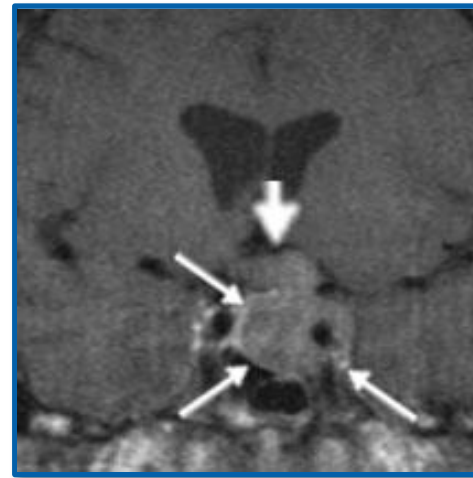
- Untersuchung der Hypophysenhormone
- Nachweis des Tumors in der Hypophyse über Bildgebung per MRT

# Mikro- und Makroadenom

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten liegt bei Diagnosestellung bereits ein Makroadenom vor:



- Mikroadenom bei Akromegalie (Pfeile)



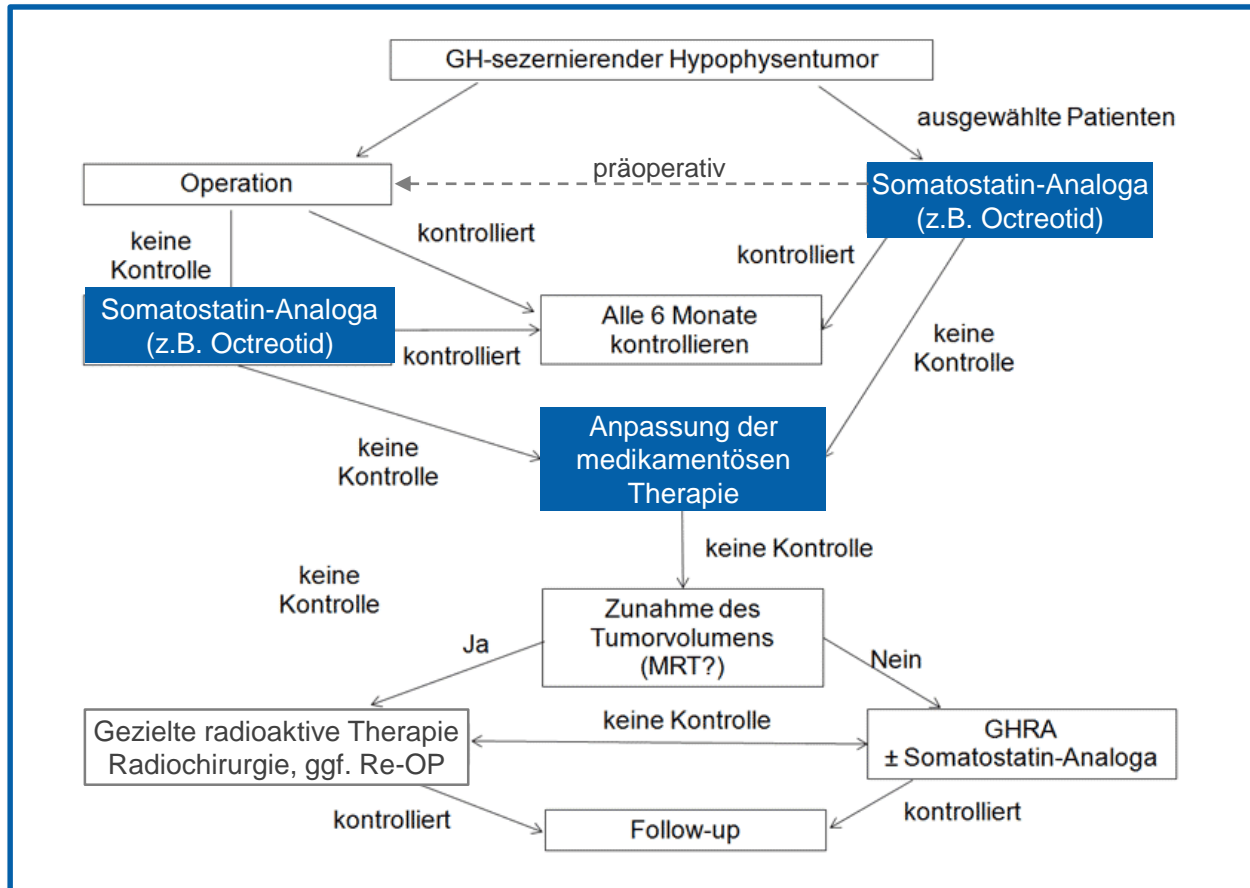
- Invasiv wachsendes Makroadenom (Pfeile) mit Infiltration des Sinus cavernosus
- Ummauerung der Kopfschlagader (kurzer Pfeil)
- Sehnervenkompression (Pfeilspitze)

# Behandlungsziele

- Normalisierung der Hormonspiegels von GH und IGF-1
- Tumorentfernung bzw. –verkleinerung
- Erhalt der Hypophysenfunktion
- Verbesserung der Symptome und damit Steigerung der Lebensqualität
- Lebenserwartung normalisieren

A. Giustina et al.: A consensus on the medical treatment of acromegaly, Nat. Rev. Endocrinol. (2014) 10, 243-248

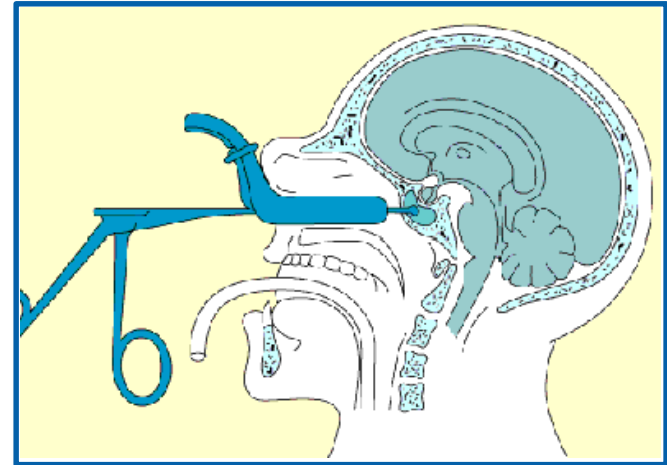
# Therapeutisches Vorgehen – Therapiealgorithmus Akromegalie



Modifiziert nach:  
L. Katznelson et al.:  
Acromegaly: an endocrine  
society clinical practice  
guideline. Endocrine Society  
SOJ Clin Endocrinol Metab.  
(2014) Nov;99(11):3933-51.  
Epub 2014 Oct 30.

# Transsphenoidale Operation

- Ziele:
  - ↪ Beseitigung des GH-Überschusses (GH unter 1  $\mu\text{g/l}$  im Zuckerbelastungstest bei normalisiertem IGF-1)
  - ↪ Erhalt oder Wiederherstellung der restlichen Funktionen der Hypophyse (selektive Adenomektomie)
- Transsphenoidaler Zugangsweg
- Der Operationserfolg hängt ab:
  - von der Größe des Adenoms. Die Heilungsrate liegt bei Mikroadenomen (Durchmesser unter 1 cm) bei etwa 80%, bei Makroadenomen (Durchmesser ab 1 cm) je nach Größe bei lediglich 50%. Hat sich der Tumor bereits seitlich ausgedehnt sinken die Heilungsraten auf etwa 35 %. **Hierdurch wird die Bedeutung einer möglichst frühen Diagnose deutlich.**
  - von der Erfahrung des Neurochirurgen (ca. 30 Operationen pro Jahr). Das Komplikationsrisiko ist bei einem erfahrenen Chirurgen relativ gering (Hirnhautentzündung oder Abfluss von Liquor in 1-2 %, die Sterblichkeit liegt unter 0,5 %).



M. Buchfelder für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie [www.endokrinologie.net/hypophysentumor-operation.php](http://www.endokrinologie.net/hypophysentumor-operation.php) [Datum letzter Aufruf: 10.03.2017]

# Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Wird nach einer Operation keine Heilung erreicht oder ist der Patient nicht operabel, stehen verschiedene Wirkstoffe gemäß ihrer Zulassung für eine medikamentöse Therapie zu Verfügung:

## Dopaminagonisten

Bromocriptin

## Somatostatin- analoge SSA

Octreotid, Lanreotid,  
Pasireotid

## Wachstumshormon- Rezeptorantagonist

Pegvisomant



# Wirkung und Nebenwirkung von Dopaminagonisten

- Dopaminagonisten (**Bromocriptin**) werden seit Mitte der 70er Jahre in der Therapie der Akromegalie eingesetzt.<sup>1</sup>
- Sie binden an Dopaminrezeptoren des Typs D2 der Hypophyse und verhindern so die GH- Sekretion.<sup>1</sup>
- Zu den Nebenwirkungen zählen: <sup>2, 3</sup>
  - gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen
  - orthostatische Hypotonie zu Therapiebeginn
  - Kopfschmerzen und
  - Depressionen

1. S. Petersenn et. al.: Therapie von Hypophysentumoren, Dtsch Arztebl 2006; 103(8)
2. L.A. Frohman: Therapeutic Options in Acromegaly, J Clin Endocrinol Metab (1991) 72: 1175-1181
3. Fachinformation Bromocriptin (z.B. Pravidel®)

# Wirkung und Nebenwirkung von Somatostatinanaloga SSA

- Aufgrund der physiologischen Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon durch Somatostatin ist es naheliegend, dieses körpereigene Hormon nachzubilden: 1, 2, 3
  - **Octreotid** wurde als erstes synthetisches Somatostatinanalogon seit 1984 in klinischen Studien bei akromegalen Patienten eingesetzt. Octreotid wird sowohl täglich s.c. oder auch als Depotfom (i.m. alle 4 Wochen) verabreicht. Als Nebenwirkungen können u.a. Gallensteine und gastrointestinale Störungen auftreten.
  - **Lanreotid** ähnelt in Struktur und Eigenschaft Octreotid, bindet etwas schwächer an die Somatostatin-Rezeptoren. Nebenwirkungen können ebenfalls u.a. Gallenprobleme, gastrointestinale Beschwerden, Schwitzen und Kopfschmerzen sein.
  - **Pasireotid** ist die neueste Entwicklung der therapeutisch einsetzbaren Somatostatinanaloga. Im Gegensatz zu Octreotid und Lanreotid bindet die Substanz stärker an den Somatostatin-Rezeptor 5 und insgesamt nicht nur an drei, sondern an vier Rezeptoren. Damit ähnelt es funktional Somatostatin mehr als die beiden anderen Wirkstoffe. Das Verträglichkeitsprofil von Pasireotid entspricht weitgehend dem der Substanzklasse. Unter der Therapie treten im Vergleich zu anderen SSA lediglich vermehrt Hyperglykämien auf. Deshalb sollten Ärzte immer auch den Blutzucker ihrer Patienten im Auge behalten.
- Das Verträglichkeitsprofil aller SSA ist vergleichbar, lediglich unter der Therapie von Pasireotid kommt es vermehrt zu Hyperglykämien. 4

1. K. Öberg et al.: Future Aspects of Somatostatin-Receptor-Mediated Therapy. *Neuroendocrinology* (2004) 80 (suppl 1): 57-61
2. P. Freda et al.: How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Hormone & IGF Research* (2003) 13: 144-151.
3. A. Giustina et al.: A consensus on the medical treatment of acromegaly, *Nat. Rev. Endocrinol.* (2014) 10, 243-248
4. A. Colao et al.: Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study, *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):791-9.

# Wirkung und Nebenwirkung des Wachstumshormon-Rezeptorantagonist

- **Pegvisomant** ist ein Analogon des menschlichen Wachstumshormons und wurde gentechnologisch zu einem Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonisten verändert. Die Substanz blockiert den GH-Rezeptor und somit seine Wirkung.
- Senkt die IGF-1-Serumwerte ohne den GH-Spiegel zu verändern.
- Eine Schrumpfung des Tumors wie unter Somatostatinanaloga ist hier nicht zu beobachten.
- Die Nebenwirkungen von Pegvisomant sind in erster Linie hepatotoxischer Natur.

# Radiotherapie

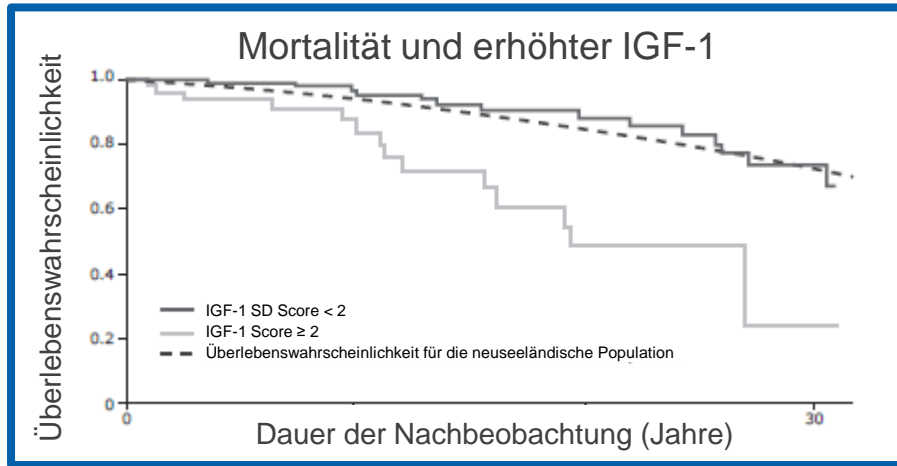
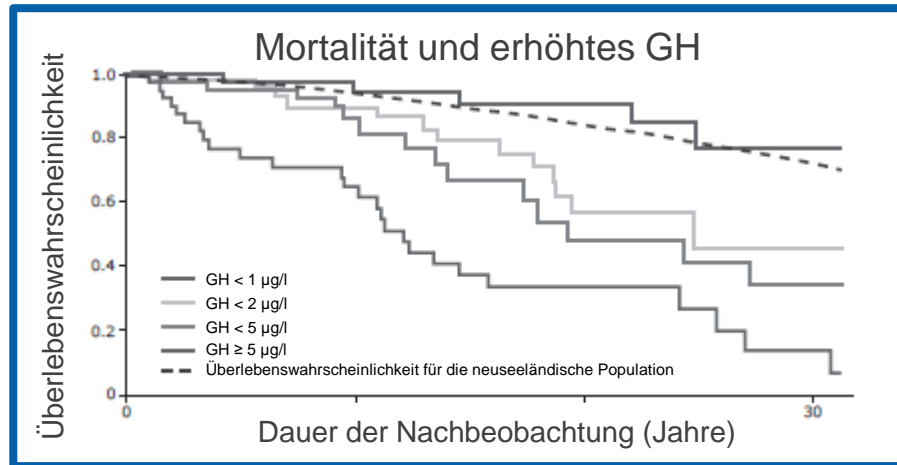
- Weitere Behandlungsoption, wenn weder eine Operation noch der Einsatz von medikamentösen Therapien erfolgreich war
- Sehr verzögert einsetzende Wirkung: Reduktion der GH-Konzentration pro Jahr um etwa 10%. (Bei einer hohen Ausgangskonzentration bleiben damit die GH-Werte noch über viele Jahre erhöht. Dieser Zeitraum wird in der Regel mit einer medikamentösen Behandlung ergänzt.)
- Wichtigste Nebenwirkung ist das längerfristige Auftreten einer Unterfunktion der Hirnanhangdrüse.

J.S. Loeffler et al.: Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab (2011) 96(7):1992.

# Unkontrollierte Akromegalie

- ↪ Bei jedem zweiten Patienten lässt sich die Krankheit nicht mit einer Operation alleine kontrollieren
- ↪ Entsprechend der gültigen Leitlinien sollten bei unkontrollierter Akromegalie alle medikamentösen Optionen entsprechend ihrer Zulassung zum Einsatz kommen
- ↪ Bleiben die GH- und die IGF-1-Werte weiterhin erhöht, ist die Mortalität deutlich erhöht.

# Unzureichende biochemische Kontrolle erhöht die Mortalität

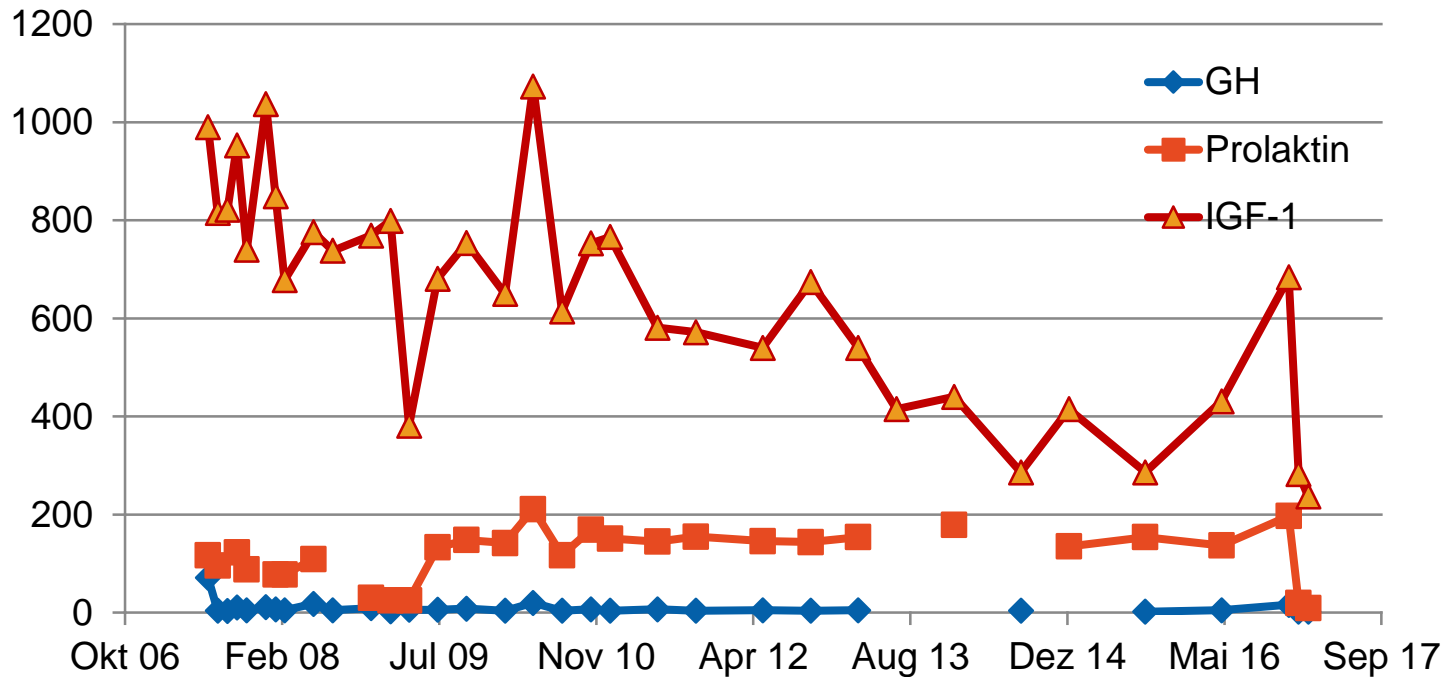


nach I.M. Holdaway et al.:  
Factors influencing mortality in  
acromegaly. J Clin Endocrinol  
Metab (2004) Feb;89(2):667-  
74.89(2)

# Fall 1 – 48 Jahre, weibliche Patientin

- Erstvorstellung: 7/2007
- Symptome: Schwitzen, Kopfschmerzen, Wachstum von Händen und Füßen
- Vorgeschichte: Amenorrhoe seit mehreren Jahren, CTS rechts 2000
- Befunde: Labor:GH 109 µg/l (<7), IGF-1 9,1 ng/l (3,5-6,2)  
Bildgebung:CT: Makroadenom mit 20x20x27 mm, links parasellär infiltrierend
- Therapiebeginn: Somatostatinanalogon

# Fall 1: GH, Prolaktin und IGF-1 im Verlauf



- Octreotid LAR bis 40 mg/m
- Cabergolin bis 2 x 0,5 mg / w
- Pegvisomant nicht vertragen, Quinagolid nicht vertragen, Lanreotid nicht vertragen
- Pasireotid seit 12/2016



# Zusammenfassung

- Akromegalie ist selten, zeigt eine schleichende Symptomentwicklung und wird daher spät diagnostiziert.
- Hohe Spiegel an GH und IGF-1 führen zu schwerwiegenden klinischen Symptomen, die Lebenserwartung ist deutlich verkürzt.
- Eine Normalisierung der Werte für GH und IGF-1 erhöhen Lebensqualität und -dauer.
- Als kurativer Ansatz ist eine Operation die erste Wahl.
- Ist eine komplette Resektion des Adenoms nicht möglich, kommt eine medikamentöse Therapie zum Einsatz, beginnend mit langwirksamen Somatostatinanaloga.
- Bei nicht vollständiger GH- und IGF-1- Normalisierung sollten alle therapeutischen Optionen – Somatostatinanaloga der zweiten Generation, Dopaminagonisten und GH-Rezeptorantagonisten – entsprechend ihrer Zulassung in Betracht gezogen werden
- Es besteht eine langfristige Rezidivgefahr.