

Akromegalie – Gibt es Fortschritte in der Therapie?

J. Schopohl, M. Grußendorf, J. Honegger, C. Jaurisch-Hancke, C. Schöfl

Neuere Untersuchungen legen nahe, dass das Krankheitsbild der Akromegalie, das in den allermeisten Fällen durch einen wachstumshormonproduzierenden Tumor der Hypophyse ausgelöst wird, häufiger ist als bislang angenommen. Die Symptome und klinischen Veränderungen sind z.T. unspezifisch und entwickeln sich meist über Jahre. Die Dauer bis zur richtigen Diagnosestellung beträgt im Schnitt 6–12 Jahre. Ziel sollte eine möglichst frühe Diagnosestellung sein, um erkrankungsbedingte irreversible Gesundheitsschäden zu vermeiden und um die Heilungschancen einer Operation zu erhöhen, die prinzipiell die Therapie der 1. Wahl darstellt.

Mit den heute zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten, wie den Dopaminagonisten, den Somatostatinanaloga oder dem GH-Rezeptorantagonisten (GH: Wachstumshormon) Pegvisomant, die einzeln oder kombiniert eingesetzt werden können, gelingt es, auch bei postoperativ persistierender Akromegalie bzw. bei Inoperabilität in fast allen Fällen eine Kontrolle der Erkrankung zu erreichen. Die Strahlentherapie ist aufgrund der erfolgreichen medikamentösen Therapieoptionen in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten. Mit den heutigen Therapieverfahren ist es möglich, die erhebliche Morbidität der Erkrankung zu reduzieren und die 2–4-fach erhöhte Mortalität zu normalisieren. Voraussetzung ist allerdings eine möglichst frühe Diagnosestellung und die langfristige Betreuung in einem entsprechend spezialisierten endokrinologischen Behandlungszentrum.

■ Epidemiologie

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 50–70 Patienten/Mio.

Einwohner und einer Inzidenz von ca. 3–4 Patienten/Mio. Einwohner/Jahr. Neuere epidemiologische Untersuchungen aus Belgien und Deutschland berichten allerdings über eine 2–3-fach höhere Prävalenz. Die Akromegalie wird durch eine dauerhafte Überproduktion von GH verursacht. Ursache ist in über 99% der Fälle ein GH-sezernierendes Hypophysenadenom. Sehr selten führt eine ektope Bildung von Growth Hormone Releasing Hormon (GHRH) oder von GH selbst zur Akromegalie. GH-produzierende Karzinome sind außerordentlich selten (<0,5%). Gelegentlich tritt die Akromegalie als Teil eines genetischen Syndroms auf (multiple endokrine Neoplasie Typ 1 [MEN-1], McCune-Albright-Syndrom, familiäre Akromegalie und Carney-Komplex). Die Wirkung des GH auf die peripheren Organe wird im Wesentlichen durch den Wachstumsfaktor IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) vermittelt. IGF-1 wird grundsätzlich in allen Geweben lokal gebildet, allerdings ist das in der Leber gebildete IGF-1 die Quelle des im peripheren Blut messbaren IGF-1.

Tab. 1 Typische Symptome einer aktiven Akromegalie.

Symptome	
lokal durch Tumor	<ul style="list-style-type: none"> – Vergrößerung der Hypophyse – Kopfschmerzen – Gesichtsfelddefekte – Ausfall anderer Hypophysenachsen
skelettmorphologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertrophie des Os frontale – Akrenvergrößerung – Arthropathie – Vergrößerung der Supraorbitalwülste – Vergrößerung der Mandibula mit Prognathie
Weichteilveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> – Karpaltunnelsyndrom – Weichteilschwellungen mit Hautverdickung besonders der Hände und Füße
Viszeromegalie	<ul style="list-style-type: none"> – Struma – Prostatahyperplasie – Kardiomegalie, linksventrikuläre Hypertrophie – Makroglossie – Vergrößerung der Leber, Milz und Nieren
endokrine Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> – Amenorrhö bei Frauen – Hypertrichose bei Frauen – Libido- und Potenzstörungen, – Einschränkung der Spermatogenese – Galaktorrhö bei Frauen – Hyperprolaktinämie – Glukosetoleranzstörung und Insulinresistenz – Diabetes mellitus – Abnahme des Fettgewebes
pulmonal	<ul style="list-style-type: none"> – Schlafapnoesyndrom
kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – Kardiomyopathie
Haut	<ul style="list-style-type: none"> – vermehrtes Schwitzen besonders der Hände
Psychopathologie	<ul style="list-style-type: none"> – Abnahme der Vitalität – Depression – Minderwertigkeitsgefühle

■ Klinik

Die Symptome einer Akromegalie sind in Tab.1 zusammengefasst. Kopfschmerzen, Weichteilschwellungen an Händen und Füßen, vermehrtes Schwitzen vor allen Dingen an den Händen und der Stirn, Schnarchen, Zyklus- und Potenzstörungen sind die am häufigsten geklagten Symptome bei Akromegalie.

Im Erwachsenenalter prägen die vergrößerten Gesichtszüge mit Vergrößerung der Mandibula mit Prognathie und Überbiss, die Verbreiterung der Zahnzwischenräume, verbreiterte Supraorbitalwülste und Nasenwurzel, Makroglossie und Vergrößerung der Akren das typische

Bild (Abb. 1). Die Patienten berichten von einer Zunahme der Schuh-, Handschuh- und Hutgröße und von Ringen, z.B. Eheringen, die nicht mehr passen. Außerdem können sich bei längerem Krankheitsverlauf schwere kyphotische Veränderungen der Wirbelsäule sowie eine, z.T. schwere und für die Patienten belastende, Arthropathie entwickeln. Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Händen, vor allen Dingen morgens, weisen auf ein Karpaltunnelsyndrom hin. Bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter vor Schluss der Epiphysenfugen kommt es zum hypophysären Riesenwuchs, dem Gigantismus.



Abb. 1 Typisches Bild bei aktiver Akromegalie: Verbreiterung der Supraorbitalwülste, Wangenknochen und Nasenwurzel sowie leichte Prognathie.

■ Strukturelle und funktionelle Veränderungen

Strukturelle und funktionelle Veränderungen finden sich in nahezu allen Organen. Charakteristischerweise kommt es zu einer Vergrößerung von Herz, Leber, Milz, Niere, Darm (vermehrter Polypenbildung) und der Schilddrüse (Viszeromegalie). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind zusammen mit pulmonalen Erkrankungen die Hauptursache der ca. 2–4-fach erhöhten Mortalität von Patienten mit unbehandelter Akromegalie. Besonders gefährlich ist die Entwicklung einer spezifischen Kardiomyopathie, die durch eine myokardiale, biventrikuläre, konzentrische Hypertrophie mit interstitieller Fibrose charakterisiert ist und bereits bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose echokardiografisch nachweisbar ist. Viele akromegale Patienten leiden darüber hinaus an einer arteriellen Hypertonie (50%), an Fettstoffwechselstörungen (25–40%), einer gestörten Glukosetoleranz (>50%) bzw. an einem Diabetes mellitus (5–15%). Respiratorische Begleiterkrankungen wie das Schlafapnoesyndrom mit Schnarchen und nächtlichen Atemstillständen sind ebenfalls häufig (30–50%).

Bei großen Adenomen treten auch Insuffizienzen anderer hypophysärer Achsen auf. Insbesondere findet sich häufig ein hypogonadotroper Hypogonadismus, der sich bei Frauen durch Zyklusstörungen bis hin zur Amenorrhö manchmal auch mit Galaktorrhö und bei Männern durch eine Abnahme der Libido und Potenz manifestiert. Ein Ausfall der thyreotropen oder kortikotropen Achse ist hingegen selten. Durch eine Kompression des Chiasma opticum kann es bei großen Adenomen zu Gesichtsfeldausfällen (sog. Chiasma-Syndrom) kommen und insbesondere auch bei Tumoreinblutungen zu einem Ausfall der optomotorischen Nerven.

Der Zeitraum vom Auftreten erster akromegaler Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt ca. 6–12 Jahre. Oft wird die langsame Umgestaltung und Vergrößerung der Physiognomie von dem Patienten selbst oder seinem Umfeld nicht oder erst spät bemerkt bzw. als Alterungsprozess fehlgedeutet. Auch ärztlicherseits wird die Erkrankung häufig übersehen, wenn sich die Patienten mit einzelnen Symptomen vorstellen.

■ Diagnostik

Neben dem typischen klinischen Bild, das für den erfahrenen Endokrinologen eine Blickdiagnose darstellt, sollte bei Verdacht IGF-1 sowie das basale GH im Serum bestimmt werden. Liegt IGF-1 im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich und ist das basale GH unter 0,5 ng/ml, so ist eine Akromegalie nahezu ausgeschlossen, bei erhöhtem GH (>5 ng/ml) und normalem IGF-1 sehr unwahrscheinlich. Bei erhöhtem IGF-1 bzw. in Zweifelsfällen wird ein oraler Glukosetoleranztest (OGGT) (75 g Glukose) mit Bestimmung von Blutzucker und GH über 2–3 h zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose durchgeführt. Die diagnostischen Grenzwerte für die GH-Suppression hängen vom jeweiligen GH-Assay ab. Generell empfiehlt es sich bei einem ent-

sprechenden Verdacht, den Patienten bei einem Endokrinologen vorzustellen. Bei nachgewiesener Akromegalie wird eine Magnetresonanztomografie der Sellaregion mit koronarer und sagittaler Schichtführung in 2–3-mm-Schichten durchgeführt. Insbesondere bei Makroadenomen (≥ 1 cm) sollte zusätzlich eine augenärztliche Kontrolle von Visus und Gesichtsfeld sowie eine endokrine Überprüfung der Hypophysenfunktionen erfolgen.

■ Therapie

Chirurgische Therapie

Therapie der Wahl ist die transphenoidale Hypophysenoperation mit dem Ziel einer kompletten Adenomentfernung und damit einer Heilung der Erkrankung (IGF-1 im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich, GH im OGTT $\leq 0,4$ ng/ml). Einem erfahrenen Neurochirurgen gelingt dies bei ca. 80–90% der Patienten mit einem Mikroadenom (<1 cm), aber nur bei ca. 30–50% der Patienten, wenn ein Makroadenom vorliegt. Da bei der Mehrheit der Patienten (60–70%) zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein Makroadenom vorliegt, ist eine operative Heilung nur bei 50–60% aller Patienten zu erwarten. Entsprechend benötigen 40–50% der Akromegaliepatienten eine anderweitige Therapie.

Medikamentöse Therapie

Dopaminagonisten

Die Dopaminagonisten Quinagolid und Cabergolin führen bei ca. 30–40% der Patienten zu einem Abfall des IGF-1 und bei ca. 15–20% zu einer Normalisierung der Werte. Patienten mit einem Adenom, das neben GH auch Prolaktin sezerniert, sprechen besser an. Ein Therapieversuch mit einem Dopaminagonisten ist vor allem bei nur gering erhöhtem GH und IGF-1 gerechtfertigt, da diese Substanzen im Vergleich zu den anderen medikamentösen Therapien relativ kostengünstig sind und oral eingenommen werden.

Somatostatinanaloga

Bei persistierender Akromegalie sind Somatostatinanaloga in der Regel Therapeutika der Wahl, die bereits seit vielen Jahren in der Behandlung der Akromegalie eingesetzt werden. In etwa 50–70% der behandelten Patienten kann der Wachstumshormonexzess ausreichend kontrolliert und eine Normalisierung des IGF-1 erreicht werden. Darüber hinaus können Somatostatinanaloga je nach Tumorgröße und Vortherapie bei ca. 60–75% der Patienten nach ca. 6–12-monatiger Therapie zu einer nachweisbaren Größenreduktion (Verkleinerung >20%) des Hypophysenadenoms führen. In den letzten Jahren wird zunehmend der Einsatz von Somatostatinanaloga in der Primärtherapie der Akromegalie diskutiert – insbesondere in Fällen, in denen die Hypophysenfunktionen intakt sind und die operativen Heilungschancen als gering eingeschätzt werden bzw. aufgrund von Begleiterkrankungen ein hohes Operationsrisiko besteht. Bei Letzterem kann die präoperative Behandlung mit Somatostatinanaloga das Narkoserisiko reduzieren. Ob dies auch die Operationsergebnisse verbessert, ist umstritten.

Derzeit stehen die Somatostatinanaloga Octreotid (Sandostatin®) und Lanreotid (Somatuline®) zur Therapie einer Akromegalie zur Verfügung, die subkutan oder intramuskulär appliziert werden müssen. Sie entfalten ihre Wirkung durch Bindung an und Aktivierung von 2 der 5 bekannten Somatostatinrezeptorsubtypen. Es handelt sich hierbei um die Subtypen 2 und 5 (sst₂ und sst₅), die auf den meisten GH-sezernierenden Adenomzellen exprimiert werden. Die Affinität der Somatostatinanaloga zum sst₂ ist ca. 10-mal höher als die zum sst₅. Octreotid wird vorwiegend als Depotpräparat Octreotid LAR (long-acting Release, Sandostatin® LAR) eingesetzt und alle 4 Wochen intramuskulär verabreicht. Lanreotid, das auch in einer Depotform (Somatuline Autogel®)

zur Verfügung steht, wird ebenfalls alle 4 Wochen subkutan appliziert. Nach ca. 3–4 Injektionen sind die Plasmaspiegel im Steady-State und die Dosis wird anhand der klinischen Symptomatik und der GH- und IGF-1-Werte angepasst. Eine Verlängerung des Injektionsintervalls ist im Einzelfall für beide Präparate möglich.

Insgesamt ist die Verträglichkeit der Somatostatinanaloga recht gut. Am häufigsten treten gastrointestinale Beschwerden, wie leichte Durchfälle, Übelkeit, Fettstühle, Meteorismen und abdominelle Krämpfe, auf, die allerdings nur selten zum Therapieabbruch führen. Gallenblasen-schludge und meist asymptomatische Cholesterinsteine bilden sich bei bis zu 40–60% der Patienten aufgrund einer Hemmung der Gallenblasenmotilität. Es empfehlen sich daher regelmäßige sonografische Kontrollen. Zu einer symptomatischen Cholelithiasis kann es insbesondere nach Absetzen der Somatostatinanaloga kommen. Gelegentlich wird aufgrund einer direkten Hemmung der Insulinsekretion auch eine Verschlechterung der Glukosetoleranz beobachtet. Daher sollte der Glukosestoffwechsel während der Therapie mit einem Somatostatinanalogon regelmäßig kontrolliert werden.

Derzeit befindet sich ein neues Somatostatinanalogon, das zyklische Hexapeptid Pasireotid, in der klinischen Prüfung. Im Gegensatz zu Octreotid und Lanreotid bindet es zusätzlich an die Somatostatinrezeptorsubtypen 1 und 3 und weist eine höhere Affinität an ss_{5} auf. Deshalb wird es als Somatostatinrezeptormultiligand bezeichnet.

Eine weitere interessante Entwicklung, die derzeit klinisch getestet wird, ist Dopastatin, das als chimäres Molekül sowohl Somatostatinrezeptoren als auch Dopaminrezeptoren aktiviert und damit quasi eine Kombinationstherapie aus einem Dopaminagonisten und einem Somatostatinanalogon darstellt.

Wachstumshormonrezeptor-antagonist

Der Wachstumshormonrezeptor-antagonist Pegvisomant (Somavert®) ist ein gentechnologisch hergestelltes Analogon des menschlichen GH, das den GH-Rezeptor blockiert und somit die GH-Wirkung und die Bildung von IGF-1 verhindert. Gegenwärtig ist Pegvisomant zur Therapie der Akromegalie bei Patienten zugelassen, bei denen Operation und/oder eine Strahlentherapie nicht den gewünschten Behandlungserfolg erzielten und bei denen eine adäquate medikamentöse Behandlung mit einem Somatostatinanalogon die IGF-1-Konzentration nicht normalisierte bzw. nicht vertragen wurde.

In mehreren klinischen Studien konnte bei 76–90% der Patienten eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome und eine Normalisierung der IGF-1-Spiegel erreicht werden. Auch eine leichte aber signifikante Besserung des Glukosestoffwechsels wurde berichtet. Pegvisomant wird insgesamt gut vertragen und 1-mal täglich subkutan gespritzt. Gelegentlich kommt es zu einer transienten Erhöhung der Transaminasen. Deswegen wird zu Beginn der Therapie eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte empfohlen. Da Pegvisomant keine direkte Wirkung auf das GH-produzierende Adenom hat, kann es grundsätzlich zu einer Vergrößerung des Hypophysenadenoms kommen. Eine Größenzunahme des Adenomgewebes wurde bisher allerdings nur in Einzelfällen beobachtet. Bei den meisten Patienten ist der Tumor auch nach 2–3-jähriger Behandlung größenkonstant. Dennoch sollte unter Therapie mit Pegvisomant mindestens 1-mal im Jahr eine kernspintomografische Kontrolle erfolgen. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs dient der IGF-1-Spiegel, da Pegvisomant mit den üblichen GH-Assays kreuzreagiert und der GH-Spiegel im Serum nicht zuverlässig bestimmt werden kann.

Kombinationstherapien

Die kombinierte Gabe der verschiedenen Medikamente ist bei unzureichendem Ansprechen auf die Einzelsubstanzen eine sinnvolle Therapieerweiterung. Bei Patienten mit Adenomen, die neben Wachstumshormon auch vermehrt Prolaktin sezernieren, scheint die Kombination eines Somatostatinanalogons mit einem Dopaminagonisten effektiver als die jeweilige Monotherapie, und es gelingt, die Normalisierungsrate zu verbessern.

Besonders interessant scheint die Kombination eines Somatostatinanalogons mit Pegvisomant. Da die Präparate synergistisch wirken, kann die Dosis der jeweiligen Einzelsubstanz häufig reduziert werden, wodurch bei gesteigerter Effektivität auch die Rate von Nebenwirkungen und im Einzelfall auch die hohen Therapiekosten gesenkt werden können. Hier werden zurzeit Studien durchgeführt bzw. stehen noch aus, die die Indikationen und Dosierungen einer solchen Kombinationstherapie weiter definieren.

Strahlentherapie

Durch eine konventionelle externe Strahlentherapie gelingt es, bei etwa einem Drittel der Patienten eine komplette Remission zu erreichen. Bis zum Einsetzen der Wirkung kann es allerdings Jahre dauern, und häufig treten Spätkomplikationen auf. So bekommen ca. 50–70% der Patienten bis zu 10 Jahre nach einer solchen Therapie eine partielle oder komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Neben der konventionellen fraktionierten Radiotherapie hat die fokussierte Einzeitbestrahlung mit Gamma-Knife oder LINAC (Linearbeschleuniger) zunehmende Bedeutung gewonnen. Diese Präzisionsbestrahlung ist insbesondere für kleine, umschriebene Resttumoren geeignet, und man verspricht sich dadurch eine raschere Normalisierung der GH- und IGF-1-Spiegel. Die Remissionsrate und die Häufigkeit von Nebenwirkungen sind hierbei noch nicht endgültig geklärt.

■ Fazit

Die Akromegalie wird immer noch zu spät diagnostiziert, sodass bei einem Teil der Patienten die oft erheblichen Komorbiditäten irreversibel sind. Durch die heutigen neurochirurgischen Operationsverfahren, die erweiterten strahlentherapeutischen Optionen und durch die modernen medikamentösen Therapiemöglichkeiten kann heute bei fast allen Patienten eine Remission erreicht werden. Dadurch können Morbidität und die deutlich erhöhte Mortalität der Erkrankung deutlich reduziert bzw. normalisiert werden. Die komplexe und seltene Erkrankung der Akromegalie bedarf einer lebenslangen Betreuung durch ein entsprechend spezialisiertes endokrinologisches Zentrum. Zur weiteren Erforschung, aber auch zur Verbesserung der Versorgungsqualität, wurde unter Schirmherrschaft der

Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie das Deutsche Akromegalie-Register gegründet, auf dessen Homepage www.akromegalie-register.de weitere Informationen rund um das Thema „Akromegalie“ abgerufen werden können.

Literatur bei den Autoren

*Prof. Jochen Schopohl
Klinikum der LMU München
Medizinische Klinik Innenstadt
jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de*

*Prof. Martin Grüssendorf
Endokrinologie und Diabetologie im
Zentrum, Stuttgart
martin@gruessendorf.de*

*Prof. Jürgen Honegger
Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Neurochirurgie
juergen.honegger@med.uni-tuebingen.de*

*Dr. Cornelia Jaursch-Hancke
Deutsche Klinik für Diagnostik
Wiesbaden*

*Prof. Christof Schöfl
Universitätsklinikum Erlangen
Neurochirurgische Klinik
christof.schoefl@uk-erlangen.de*