

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie
und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Erhebung zur Diagnostik, Therapie und
Versorgungssituation von Patienten mit Akromegalie in 12
spezialisierten Zentren -
Entwicklung und Evaluation eines Fragebogens**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Johannes Königbauer

aus Landshut

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Abstract	9
3	Abkürzungsverzeichnis	10
4	Einleitung	11
4.1	Allgemein	11
4.1.1	Definition	11
4.1.2	Historisches	11
4.1.3	Epidemiologie	12
4.1.4	Pathophysiologie	13
4.1.5	Symptome.....	14
4.1.6	Komorbiditäten.....	15
4.2	Diagnose	16
4.2.1	Allgemein	16
4.2.2	Biochemische Diagnostik.....	17
4.2.3	Bildgebende Diagnostik	18
4.3	Therapie	19
4.3.1	Allgemein	19
4.3.2	Operation	19
4.3.3	Medikamentöse Therapie	20
4.3.3.1	Dopaminagonisten	21
4.3.3.2	Somatostatinanaloga	21
4.3.3.3	GH-Rezeptor-Antagonisten	21
4.3.4	Therapiemonitoring.....	22
4.3.5	Strahlentherapie.....	22
4.4	Versorgungssituation	23

4.4.1	Guidelines.....	23
4.4.2	Management von Komorbiditäten und Vorsorgeuntersuchungen.....	23
4.4.3	Deutsches Akromegalie Register	23
4.5	Fragestellung	24
5	Material und Methode	25
5.1	Auswahl des Patientenguts und technische Umsetzung	25
5.2	Übertragung der Daten in einen selbst ausgearbeiteten Datenerfassungsbogen	26
5.3	Ein- und Ausschlusskriterien, Gewichtung	27
5.4	Labormethoden.....	28
5.5	Statistische Auswertung und Signifikanzanalyse mit Hilfe von SPSS.....	29
5.6	Literaturrecherche mit pubMed	29
6	Ergebnisse	30
6.1	Epidemiologie.....	30
6.2	Symptomatik.....	30
6.2.1	Schwitzen	30
6.2.2	Müdigkeit	32
6.2.3	Kopfschmerzen.....	33
6.2.4	Arthropathien.....	34
6.2.5	Parästhesien	35
6.3	Komorbiditäten.....	35
6.3.1	Blutdruck.....	35
6.3.2	Diabetes mellitus Typ II, Hba1c & BMI.....	36
6.3.3	Struma	37
6.3.4	Diverse Komorbiditäten	37
6.3.5	Neoplasien.....	38
6.3.6	Hypophysäre Insuffizienzen.....	38
6.3.6.1	Gonadotrope Achse.....	38

6.3.6.2	Corticotrope Achse	38
6.3.6.3	Thyreotrope Achse.....	38
6.3.7	Hyperprolaktinämie.....	39
6.4	Therapie	39
6.4.1	Medikamentöse Therapie	39
6.4.2	Operative Therapie	41
6.4.2.1	Präoperative Therapie	41
6.4.2.2	Operation.....	41
6.4.3	Strahlentherapie.....	42
6.4.4	Biochemische Kontrolle	42
6.4.5	Heilungserfolg.....	43
6.5	Begleituntersuchungen	44
6.5.1	Schilddrüsen-Sonographie.....	44
6.5.2	Echokardiographie.....	45
6.5.3	Koloskopie	45
7	Diskussion	46
7.1	Methodik.....	46
7.2	Epidemiologie.....	46
7.3	Diagnostik.....	47
7.4	Symptomatik.....	47
7.5	Komorbiditäten	49
7.6	Hypophysäre Insuffizienzen	52
7.7	Therapie	52
7.8	Biochemische Kontrolle	54
7.9	Begleituntersuchungen	55
8	Literaturverzeichnis.....	56
9	Eidesstattliche Versicherung	63

10	Lebenslauf	64
11	Veröffentlichung	65
12	Danksagung	66
13	Anhang	67

1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 324 Patientenakten von Akromegalie-Patienten multizentrisch retrospektiv analysiert.

Es gibt starke Hinweise dafür, dass die Inzidenz der Akromegalie weit höher ist, als ursprünglich angenommen. Daher sollte ernsthaft über ein systematisches IGF-1-Screening von Risikogruppen wie Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Diabetes mellitus, Karpaltunnelsyndrom oder Gelenkbeschwerden nachgedacht werden.

Trotz eines zunehmenden Bewusstseins für die Erkrankung wird die Diagnose noch immer in vielen Fällen erst nach jahrelanger symptomatischer Therapie der Komorbiditäten gestellt. Exzessives Schwitzen, Kopfschmerz, Müdigkeit und Arthropathien waren neben der typischen Morphologie in unserem Kollektiv die führenden Symptome, die unter adäquater Therapie zum Teil signifikant reversibel waren. Hyperhidrosis und Fatigue scheinen bisher unterschätzte Leitsymptome der Erkrankung darzustellen, die zukünftig eine höhere Beachtung erfahren sollten.

Eine Operation wurde bei 85% aller Patienten durchgeführt. 40% der Patienten konnten postoperativ unter Anwendung strenger Remissionskriterien als geheilt angesehen werden.

IGF-1 wird bei den chirurgisch nicht geheilten Patienten unseres Kollektives, mit Hilfe des etablierten medikamentösen Therapiealgorithmus, weitgehend suffizient kontrolliert.

Die zum Teil hohe Divergenz unterschiedlicher Assays erschwert die Vergleichbarkeit von *cutoff* Werten im oGTT; dies konnte in unserem Kollektiv durch eine zentrale Laboranalyse umgangen werden und sollte auch für zukünftige Studien gefordert werden.

Die Auswertung der mittels des Fragebogens erhobenen Patientendaten spiegelt die aktuelle Versorgungssituation wieder. Diagnostik, Behandlung und Nachbeobachtung der untersuchten Patienten entspricht weitgehend den Empfehlungen der aktuellen Consensus Statements, allerdings bestehen vor allem in der Durchführung von empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen noch Defizite. Die Nutzung des Fragebogens in der Patientendokumentation sichert eine leitliniengerechte Behandlung.

Aufgrund des in der Literatur bereits vorbeschriebenen gehäuften Vorkommens von Schilddrüsenkarzinomen und der hohen Prävalenz von obstruktivem Schlafapnoesyndrom sollte in die *Guidelines zum Akromegalie Management* die Empfehlung zur regelhaften Durchführung einer Schilddrüsen-Diagnostik und eines Schlafapnoe-Screenings aufgenommen werden.

Bei der Auswertung der elektronischen Krankenakten fällt auf, dass trotz sorgfältiger ärztlicher Fürsorge, relevante Befunde häufig lückenhaft dokumentiert sind. Um zukünftig exaktere Informationen über die Erkrankung zu erhalten, ist eine prospektive Datenerhebung mittels eines standardisierten Fragebogens einer retrospektiven Recherche, wie sie im Rahmen dieser Arbeit oder auch im Deutschen Akromegalie Register vollzogen wurde, vorzuziehen. Der für diese Arbeit initial verwendete Datenerfassungsbogen wurde deshalb nochmals überarbeitet und dient seither als Grundlage für eine prospektive Forschung.

Die Literaturrecherche ergab eine insgesamt recht hohe Qualität in der Versorgung der Akromegalie-Patienten, die zukünftig nur durch bessere Standardisierung auf ein noch höheres Niveau gehoben werden könnte. Dafür sollte die Generierung eines *Disease Management Program Akromegalie* erwogen werden.

2 Abstract

Background:

Acromegaly is a rare but life-threatening disease. It is often diagnosed after a long period of treating associated comorbidities such as sleep apnea, diabetes, carpal tunnel syndrome or joint problems. Therefore, it is advisable to screen patients displaying these symptoms for acromegaly by measuring IGF-1.

Methods:

In this multicenter study a total of 324 medical records of patients with acromegaly were analyzed retrospectively. There are strong indications that the incidence of acromegaly is far higher than originally assumed.

Results:

The results confirm that acromegaly is often diagnosed after a progression of the disease. In addition to the typical morphology, excessive sweating, headache, fatigue and arthropathy were found to be presenting symptoms of acromegaly in our cohort. Some of them were reversible under adequate therapy. Hyperhidrosis and fatigue appear to be underestimated cardinal symptoms that should receive greater attention in the future. An operation was performed at 85% of all patients. 40% of patients were postoperatively considered as cured. IGF-1 can be used a control in those patients that are not cured by the operation. The evaluation of the patient data collected by the questionnaire reflects the current care situation. Diagnosis, treatment and follow-up of patients studied correspond to the recommendations of the current consensus statements. Due to the occurrence of thyroid cancer and the high prevalence of obstructive sleep apnea syndrome, a regularly conducted thyroid check-up and a sleep apnea screening should be included in the Guidelines for acromegaly management.

Conclusion:

Acromegaly is an endocrinological disease often diagnosed after a long time period. A standardized questionnaire, as used in this study, should be used prospectively in the clinical follow-up of patients. Beyond that a uniform German- or Europe-wide registry of Acromegaly should be established in the future and the generation of a Disease Management Program (DMP) Acromegaly should be considered.

3 Abkürzungsverzeichnis

GH	Wachstumshormon = Growth Hormone
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
MEN I	Multiple Endokrine Neoplasie I
SAS	Schlafapnoesyndrom
BMI	Body Mass Index
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
SSA	Somatostatinanalogon
DA	Dopaminagonist
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
AACE	American Association of clinical Endocrinologists
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DMP	Disease-Management-Programm
ED	Erstdiagnose
Z.n.	Zustand nach
BMI	Body Mass Index
ED	Erstdiagnose
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
AcroQoL	Acromegaly Quality of Life
PASQ	Patient-assessed acromegaly symptome questionnaire
TEP	Totalendoprothese
IIEF-5	International Index of Erectile Dysfunction
DMP	Disease Management Program
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
a.e.	Am ehesten

4 Einleitung

4.1 Allgemein

4.1.1 Definition

Akromegalie bezeichnet das Resultat eines Wachstumshormon (GH) produzierenden Hypophysentumors, der zu anatomischen Veränderungen und metabolischen Dysfunktionen, verursacht durch exzessiv ausgeschüttetes Growth Hormone (GH) und Insulin-like Growth Factor (IGF-1), führt (1). Tritt die Krankheit im Kindheits- und Jugendalter, vor dem Verschluss der Epiphysenfugen auf, resultiert daraus Gigantismus in Form eines übermäßigen Längenwachstums (2).

4.1.2 Historisches

Akromegale und vor allem Menschen mit Gigantismus übten schon immer eine große Faszination auf ihre Umgebung aus und wurden nicht selten zur Schau gestellt oder abgebildet (3). Im Marburger Universitätsmuseum für Kulturgeschichte im Landgrafenschloss findet sich beispielsweise das Portraitbild „Die große Barb“, das eine adelige Frau mit typischen Zeichen einer Akromegalie zeigt. Laut zeitgenössischen Berichten war sie 4 Ellen, umgerechnet 224 cm groß (4).

Die Benennung der Krankheit erfolgte schließlich durch den französischen Neurologen Pierre Marie, der im Jahre 1886 über zwei Patienten mit Akromegalie berichtete (5). Zu diesem Zeitpunkt war aber noch nicht bekannt, dass die vergrößerte Hypophyse bei diesen Patienten nicht Symptom, sondern Ursache der Erkrankung war. Ein kausaler Zusammenhang wurde zwar bereits ein Jahr später von Oskar Minkowski in Königsberg vermutet. Dies bestätigte sich jedoch erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts endgültig, als nach Hypophysen-Operation eine Besserung der Symptome eintrat (6).



Abb. 1: Die große Barb, Marburger Universitätsmuseum

4.1.3 Epidemiologie

In verschiedenen Studien der vergangenen Jahre konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Akromegalie weitaus höher ist, als bisher angenommen (7). Systematisch wurden große Patienten-Kohorten nach verschiedenen Kriterien rekrutiert (z.B. Diabetiker, Patienten mit anamnestischer Vergrößerung der Akren) und einem IGF-1 Screening unterzogen, ggf. schloss sich anschließend weitere Diagnostik an. Ging man vorher noch von 60/1.000.000 aus (8), schätzt man die Prävalenz heute nach Zusammenschau verschiedener großer Studien auf 240-480/1.000.000 (7, 9), aber sogar Zahlen um 1.000/1.000.000 scheinen möglich zu sein (10, 11). Dies hängt mit technologischen Verbesserungen in der Diagnostik zusammen, die es ermöglichen, die Krankheit bereits früher und auch in klinisch asymptomatischen Patienten zu entdecken (7).

4.1.4 Pathophysiologie

Bei der Akromegalie besteht eine exzessive Ausschüttung von GH, die verschiedene Ursachen haben kann. Mit über 90% am häufigsten sind benigne Adenome des Hypophysenvorderlappens. Sie machen 10-15% aller Hypophysentumoren aus. 25% davon sekretieren gleichzeitig Prolaktin. Maligne somatotrophe Hypophysentumore sind extremst selten (8, 12). Andere, seltene Ursachen für Akromegalie sind die ektope GH-Produktion im Rahmen eines Pankreas Inselzell-Tumors oder eines Lymphoms, sowie die unkontrollierte Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Produktion durch einen hypothalamischen Tumor oder einen peripheren neuroendokrinen Tumor. Vereinzelt kommt die Akromegalie auch im Rahmen von familiären Syndromen, z.B. Multiple Endokrine Neoplasie I (MEN I), McCune-Albrigh Syndrome oder Carneys Complex, vor (13, 14).

GH bindet in der Peripherie an einen vor allem in Leber und Skelettmuskulatur vorhandenen Zytokin-Rezeptor und setzt dabei eine JAK-STAT-Signalkaskade in Gang, an deren Ende die Gewebetyp-entsprechende Wirkung steht (15). In der Leber wird durch GH-Einfluss das Somatomedin IGF-1 freigesetzt, das seinerseits am Zielgewebe Zellproliferation induziert und Apoptose verhindert (8, 16, 17). Die Sekretion von GH unterliegt physiologischerweise einem Regelkreis mit dem Hypothalamus als übergeordnetem Zentrum und einem negativen Rückkoppelungsmechanismus durch IGF-1. Dieser Mechanismus ist bei der Akromegalie gestört und was zur Diagnostik mittels oralen Glukosetoleranztest (oGTT) genutzt wird (6). GH hat zahlreiche anabole Effekte auf den Metabolismus: ähnlich dem Insulin erhöht es die Glukoseaufnahme, senkt die Lipolyse und verstärkt die Proteinbiosynthese. Eine vermehrte Natriumretention lässt das Gesamtkörperwasser ansteigen (18).

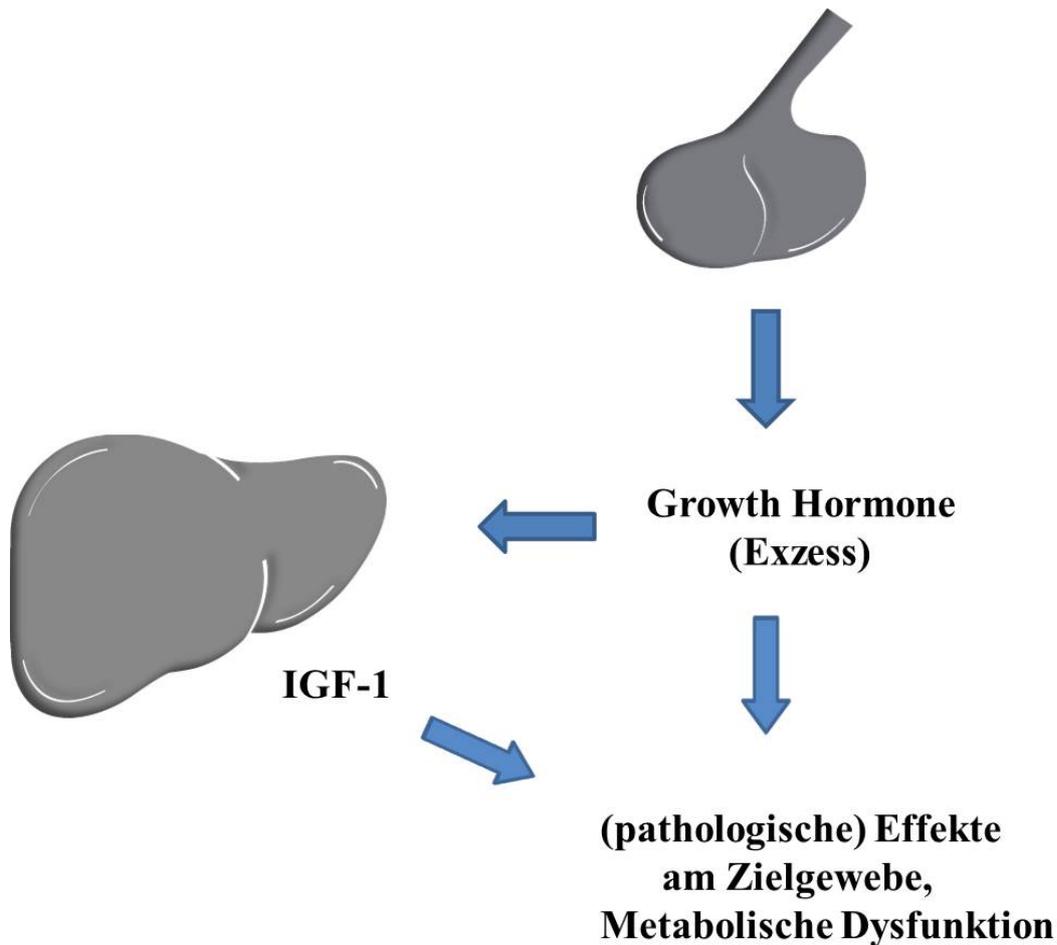


Abb. 2: Pathophysiologie

4.1.5 Symptome

Grundsätzlich werden Lokalsymptome des Tumors und durch GH-Exzess verursachte Symptome unterschieden.

Leitsymptome bei der Akromegalie sind die Vergrößerung der Akren und Vergrößerung der Gesichtszüge. Aufgrund des Wachstums des Schädel- und Kieferknochens kommt es zur Prognathie. Durch den GH-Überschuss vergrößern sich Leber, Milz, Nieren, Herz, Prostata und Zunge. Letzteres führt zu der typisch klosigen Sprache und zu Atemproblemen. Patienten klagen über starkes Schwitzen verursacht durch die Hyperplasie der Schweißdrüsen, eine Verdickung der Haut und generalisierte Weichteilschwellung (6, 19).

Arthropathien kommen bei Patienten mit Akromegalie häufig vor und betreffen sämtliche Gelenke, insbesondere Knie und Wirbelsäule. Degenerative Prozesse im Temporomandibulargelenk führen zu Schmerzen beim Kauen. Pathophysiologisch liegt eine

Knorpelhypertrophie vor. Die Gelenkzwischenräume sind zu Beginn oft pathologisch erweitert, bei lange bestehender Krankheit schließlich verschmälert. Die bereits existierenden degenerativen Veränderungen sind irreversibel, die Beschwerden lassen auch im Stadium der *controlled disease* nur gering nach. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten liegt ein Karpaltunnelsyndrom vor (20, 21). Gesichtsfelddefekte sind heutzutage nur noch in 6% der Fälle zu sehen (22).

Tab. 1: Symptomatik, Prozentangaben gemäß Petersenn et al. (23)

Vergrößerung der Akren (100%)
Hyperhydrosis (60-80%)
Arthropathie (53-76%)
Cephalgien (55%)
Müdigkeit (5%)
Parästhesien (50%)
Amenorrhoe (50-70%)
Libidoverlust (50%)
Gesichtsfelddefekte (20%)

4.1.6 Komorbiditäten

Bei der unbehandelten Akromegalie besteht eine 2-3fach erhöhte Mortalität und eine um ca 10 Jahre reduzierte Lebenserwartung. Dies lässt sich neben cerebrovaskulären und respiratorischen in erster Linie auf kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zurückführen (24).

Die häufigste kardiale Pathologie ist die konzentrische biventrikuläre Hypertrophie, die sich meist unabhängig von einer Hypertonie entwickelt, dadurch aber verstärkt werden kann. Eine Herzhypertrophie liegt bei 20% der jungen, normotensiven Patienten und 90% der Patienten mit langer Krankheitsdauer vor. Sie kann über eine dilatative Dysfunktion langfristig in eine dilatative Kardiomyopathie übergehen. Bei Akromegalie-Patienten bestehen außerdem überdurchschnittlich oft Herzklappenvitien, Herzrhythmustörungen und Dyslipidämien.

Arterielle Hypertonie ist ein negativer prognostischer Marker und kommt bei 30-40% der Patienten vor (25, 26).

Eine große Zahl der Patienten leidet an Schlafapnoesyndrom (SAS), meist vom obstruktivem, seltener vom zentralen Typ. Schnarchen und Atemaussetzer, sowie morgendliche

Kopfschmerzen sind typische Symptome. SAS prädisponiert für arterielle Hypertonie und zahlreiche Herzerkrankungen. Daneben besteht bei 80% der Akromegalie-Patienten ein vergrößertes Lungenvolumen, das häufig zu Emphysemen und Bronchiektasien führt (25).

Sowohl Vorstufen in Form gestörter Glukosetoleranz, als auch manifeste Diabetes Erkrankungen kommen bei Akromegalie signifikant häufiger vor als in Kontrollgruppen. Daneben bestehen oft Dyslipidämien, insbesondere Hypertriglyzämie und Low Density Lipoprotein-Erhöhung (25).

Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen zwischen 30 und 90% der Patienten eine Struma der Schilddrüse auf. 15% der Strumen enthalten kalte Knoten. Eine Hypothyreose durch niedrige TSH-Level ist am ehesten in Zusammenhang mit einer hypophysären Insuffizienz zu sehen, die vor allem bei Makroadenomen vorkommt (25). Weitere hypophysäre Insuffizienzen können auf der gonadotropen und kortikotropen Achse auftreten und zu einem sekundären Hypogonadismus respektive sekundärem Hypokortisolismus führen.

Bei 33% der Patienten lässt sich eine Hyperprolaktinämie nachweisen, die entweder auf einen mammo-somatotropen Misch tumor oder auf indirekte Effekte zurückzuführen ist (6).

Die Antwort auf die Frage, ob die Akromegalie mit einer erhöhten Mortalität durch neoplastische Erkrankungen verbunden ist, ist umstritten. Das Schilddrüsenkarzinom gilt als die häufigste mit Akromegalie in Verbindung stehende bösartige Neubildung. Daneben ist erwiesen, dass Akromegalie-Patienten überdurchschnittlich häufig Kolonpolypen entwickeln. Es gibt Hinweise, dass auch die Rate an malignen Entartungen verglichen mit der Normalbevölkerung erhöht ist (7, 27, 28).

4.2 Diagnose

4.2.1 Allgemein

Durchschnittlich erfolgt die Diagnosestellung 6-10 Jahre nach Einsetzen der ersten Symptome (29). Diese Latenz hat sich trotz technischem Fortschritt verglichen mit früheren Dekaden kaum verringert (23). Auch die Symptome, Komorbiditäten und Tumorgröße waren in einer New Yorker Studie, in der Patienten in 2006 interviewt wurden, im Vergleich zu retrospektiv ausgewerteten Daten aus 1981, weitgehend identisch (n=524). Dies deutet darauf hin, dass Akromegalie immer noch sehr oft über einen langen Zeitraum übersehen wird (22). Jedoch weisen längst nicht alle Patienten mit einem somatotrophen Hypophysenadenom eine Akromegalie-typische Morphologie auf. In einer Studie von Wade et al. nahm die Krankheit in

50% der Fälle einen so unauffälligen Verlauf, dass selbst erfahrene Endokrinologen nach gründlicher körperlicher Untersuchung keinen eindeutig pathologischen Befund erhoben (30). Man unterscheidet dabei klinisch stumme Adenome mit erhöhtem IGF-1 von stummen Adenomen ohne biochemische Aktivität. Erstere bergen ein hohes Gefahrenpotential, das in erster Linie auf die Komorbiditäten zurückzuführen ist. Dies unterstreicht die Bedeutung von IGF-1 Screenings in Risikogruppen wie Patienten mit Diabetes, SAS oder Karpaltunnelsyndrom (7, 31). Eine Schlüsselrolle bei der Diagnose der Akromegalie kommt dabei neben Endokrinologen den Allgemeinmedizinern zu, da sie in 44% der Fälle die Diagnostik initiieren; häufig sind aber auch Gynäkologen, Rheumatologen, Zahnärzte oder Orthopäden involviert (29, 32).

4.2.2 Biochemische Diagnostik

Bei akutem Verdacht auf Akromegalie sollte IGF-1 bestimmt werden, da es im Gegensatz zu GH keinen großen Schwankungen unterliegt und somit einen geeigneten Screening Parameter darstellt. Allerdings sind für die Interpretation spezifische alters- und geschlechtsbezogene Referenzbereiche hinzuzuziehen und der Wert kann durch Leberinsuffizienz, Malnutrition oder schlecht eingestellten Diabetes verfälscht sein (21). Bei erhöhtem IGF-1 schließt sich eine GH-Bestimmung im Rahmen eines oGTT an. Dabei hat sich der Grenzwert für den GH-Nadir aufgrund der modernen ultrasensitiven Assays in den vergangenen Jahren von $1,0\mu\text{g/l}$ auf $<0,4\mu\text{g/l}$ oder sogar $<0,3\mu\text{g/l}$ verschoben (33). Die biochemische Diagnose wird schließlich nach Zusammenschau beider Parameter gestellt (19, 32).

Ein echtes Problem bei der Umsetzung der Guidelines in der klinischen Praxis stellt die schlechte Vergleichbarkeit der zahlreichen Assays, mit Unterschieden bis zu 200% in den gemessenen Werten, dar. Dies kann durch standardisierte Labormethoden und die Verwendung von modernen immunoluminometrischen Assays gemindert werden (34). Trotzdem können individuelle physiologische Faktoren und tagesabhängige Schwankungen zu paradoxen Ergebnissen führen und beispielsweise eine floride Akromegalie durch ein adäquat supprimiertes GH im oGTT maskieren, so dass der oGTT stets im klinischen Kontext zu betrachten ist (35). Im Rahmen der biochemischen Diagnostik muss auch der Prolaktinspiegel zum Ausschluss einer Hyperprolaktinämie bestimmt werden, sowie eine Testung aller Hypophysenachsen zur Offenlegung eventueller Insuffizienzen erfolgen (36).

4.2.3 Bildgebende Diagnostik

Sobald sich der Akromegalie-Verdacht biochemisch bestätigt hat, muss zur Komplettierung der Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophysenregion durchgeführt werden (36). Dabei ist in der Regel eine T1-gewichtete Untersuchung mit Kontrastmittel in Dünnschnitttechnik und 2 Ebenen die aussagekräftigste Variante (6). Durch die sich ständig verbessernde Technologie können damit immer kleinere Adenome diagnostiziert werden, was auch einen Hauptgrund für die steigende Prävalenz der Erkrankung darstellt (29). Eine Computertomographie (CT) ist nur zur ergänzenden Diagnostik bei der Frage nach knöchernen Destruktionen oder bei Patienten mit Kontraindikationen gegen MRT (z.B. Herzschrittmacher) notwendig (6). 70-80% aller somatotrophen Hypophysenadenome sind Makroadenome, das heißt größer als 1cm im Durchmesser. Für die neurochirurgische Therapieplanung spielt das eine große Rolle, da Mikroadenome eine weitaus bessere Prognose hinsichtlich einer kompletten Entfernung haben (29, 37).

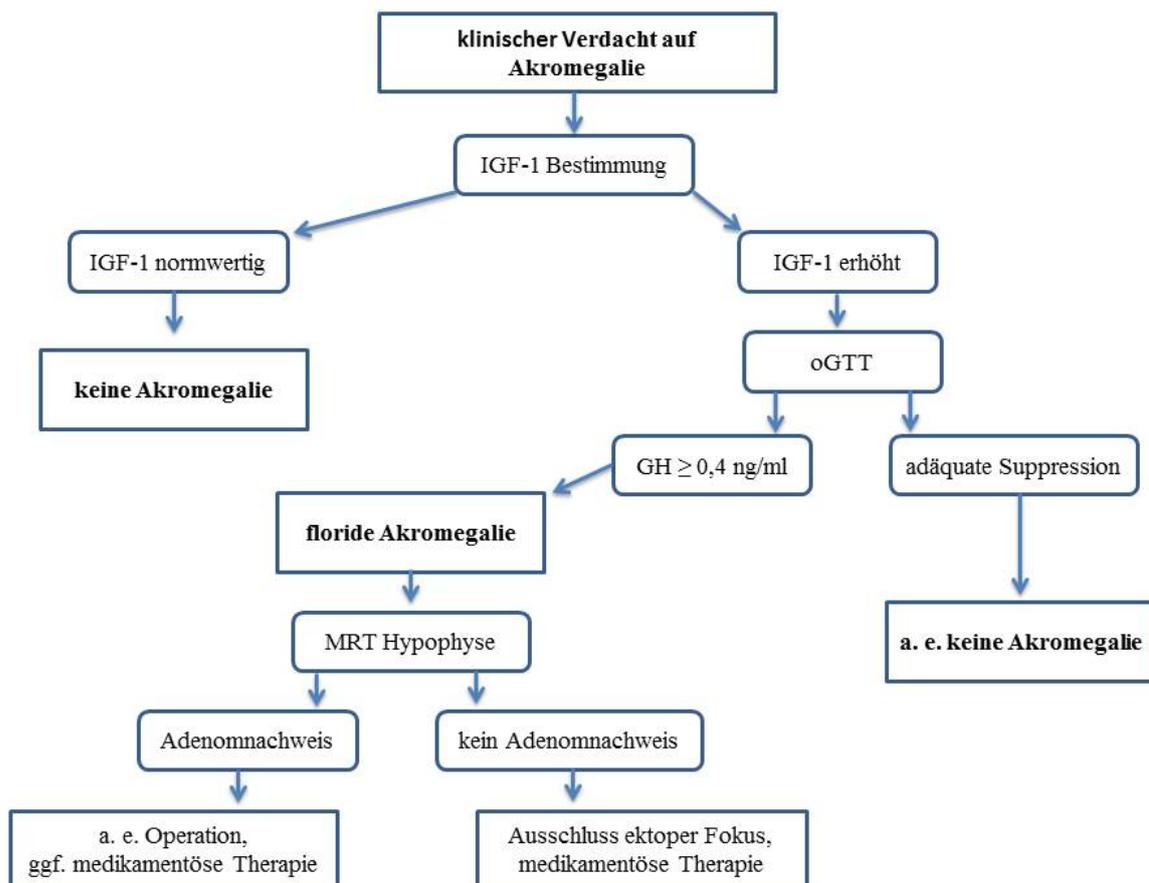


Abb. 3: Diagnose-Algorithmus

4.3 Therapie

4.3.1 Allgemein

Es konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Mortalitätsrate bei der Akromegalie durch eine effiziente Senkung des GH-Wertes signifikant verringert werden kann; bei Reduktion auf unter 2,5 ng/ml entspricht die Mortalität sogar der Normalbevölkerung, weshalb dieser Grenzwert in der Therapie zusammen mit einem alters- und geschlechtsspezifisch normwertigen IGF-1 auch angestrebt werden muss (38). Insgesamt aber scheint ein isoliert niedriger GH-Wert prognostisch eine wichtigere Rolle zu spielen als ein niedriges IGF-1 (24). Grundsätzlich gibt es 3 verschiedene Therapiekonzepte: Operation, medikamentöse Therapie und Bestrahlung (39). Die wichtigsten medizinischen Kriterien für die Wahl der Therapie sind die Tumorgöße und –ausdehnung, sowie die Höhe des GH- und IGF-1 Exzesses. Daneben spielt der Wunsch des Patienten eine wichtige Rolle (32). Insbesondere wenn durch eine Operation keine Heilung erreicht werden kann, bedarf es einer speziell auf den Patienten zugeschnittenen Betreuung durch einen erfahrenen Endokrinologen (32).

4.3.2 Operation

Die selektive transsphenoidale Adenomektomie durch einen erfahrenen, spezialisierten Neurochirurgen ist die Therapie der ersten Wahl bei Akromegalie (21).

Sie sollte bei allen Patienten mit Mikroadenomen durchgeführt werden, sofern eine Operation per se kein zu hohes Risiko darstellt. Auch bei Makroadenomen mit lokalen Tumorkompressionssyndromen wie z.B. Gesichtsfelddefekten ist eine Operation indiziert, ebenso bei Makroadenomen sofern chirurgisch eine Kompletentfernung möglich erscheint. Debulking-OPs zur Verringerung der Tumorlast und Sekundäreingriffe bedürfen individueller Entscheidungen in sorgfältiger Abwägung der Chancen und Risiken (36).

Zur positiven Beeinflussung der Heilungsrate und Senkung der Komplikationsrate, sollte die Operation in einem neurochirurgischen Zentrum durch einen erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden (40).

Postoperative Komplikationen treten selten auf. In einer Studie mit 506 Patienten litten lediglich 1-2% unter einer Rhinoliqorrhö, teilweise kompliziert durch eine Meningitis. In 15% der Fälle kommt es zu einem meist transienten Diabetes insipidus (41).

4.3.3 Medikamentöse Therapie

Eine Indikation zur medikamentösen Therapie besteht sowohl sekundär bei postoperativ florider Akromegalie (*active disease*), als auch primär bei Patienten, die für eine Operation nicht in Frage kommen oder diese verweigern. Außerdem besteht bei Makroadenomen eine allgemeine Empfehlung für eine präoperative Therapie mit Somatostatinanaloga (SSA) (42, 43). Diesbezüglich spielt aber auch die Präferenz des jeweiligen Chirurgen eine wichtige Rolle. Es gibt drei Substanzgruppen, die im weiteren Verlauf gesondert erläutert werden. Bezüglich des groben Therapie-Algorithmus herrscht weitgehend allgemeiner Konsens, allerdings gibt es eine große Variabilität an Kombinationsmöglichkeiten, die häufig noch nicht erforscht sind (44). Insgesamt kommt der medikamentösen Therapie ein immer größerer Stellenwert zu (45).

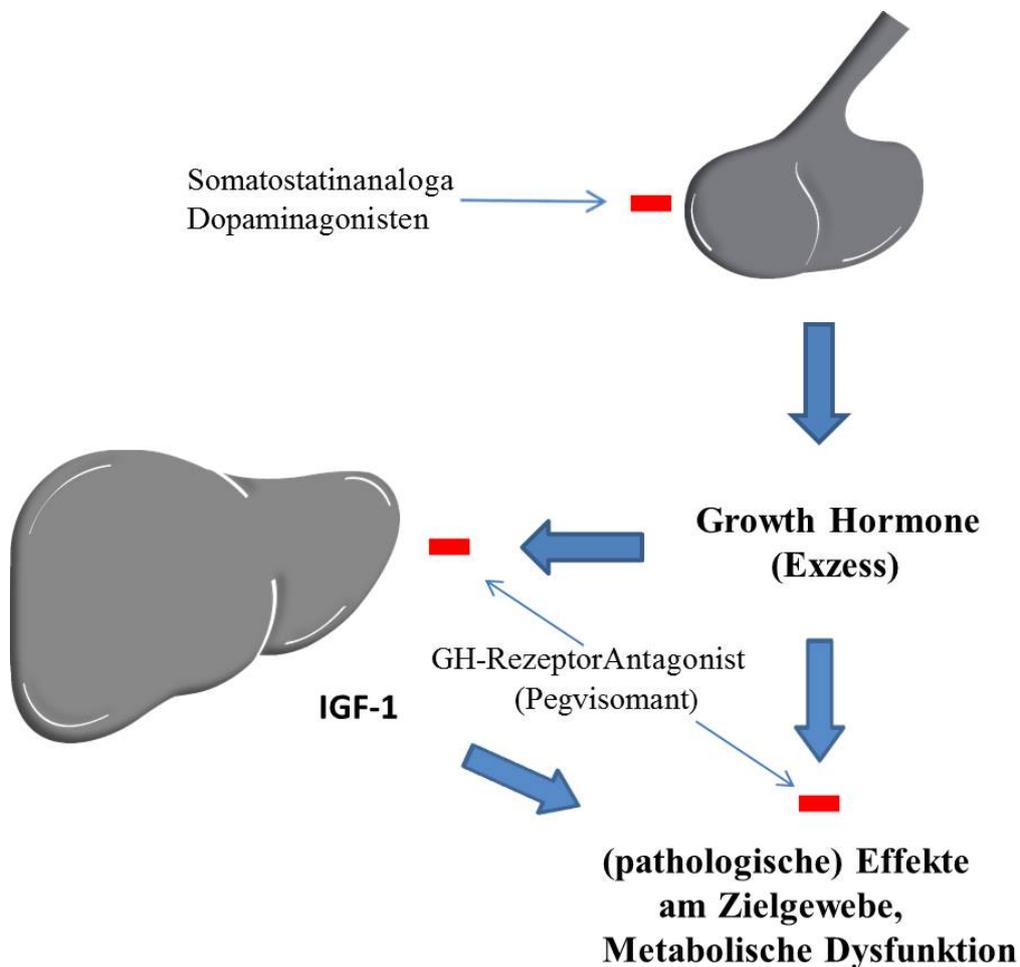


Abb. 4: Medikamentöse Therapie

4.3.3.1 Dopaminagonisten

Aufgrund der niedrigen Therapiekosten und der oralen Verabreichung sollte bei allen Patienten mit niedriger biochemischer Aktivität (*mild disease*) ein Therapieversuch mit einem Dopaminagonisten (DA) durchgeführt werden (43). Dabei ist Cabergolin aufgrund der höheren Wirkpotenz das Mittel der Wahl. Bei bis zu 50% der Patienten ist eine Monotherapie ausreichend, ggf. kann eine Kombination mit einem SSA erfolgen. Der Einsatz ist insbesondere dann erfolgsversprechend, wenn ein Prolaktin-sezernierender Misch tumor vorliegt (45).

4.3.3.2 Somatostatinanaloga

SSA sind die am häufigsten verabreichten Medikamente. Sie wirken direkt an Somatostatin-Rezeptoren an der Hypophyse und führen in 50-70% zu einer Normalisierung von GH und IGF-1 mit konsekutiver Besserung der klinischen Symptomatik und einer Verringerung der Tumorgröße (43). In aktuellen Studien wird jedoch eine weitaus geringeren Ansprechrate um 25% diskutiert, was auf fehlerhaftes Studiendesign in der Vergangenheit zurückzuführen sei (1). In den meisten Fällen werden sie von den Patienten gut vertragen, manchmal kommt es jedoch zu Gallensteinen, Malabsorption, Obstipation, Haarausfall oder Verschlechterung des Glukosestoffwechsels. Die beiden gängigsten Präparate sind Octreotide LAR (intramuskulär) und Lanreotid Autogel (subkutan), die monatlich injiziert werden und in gleichem Maße wirksam sind. Sollte durch die SSA-Monotherapie keine ausreichende Normalisierung der Krankheit erreicht werden, sollte eine Kombination mit einem DA versucht werden (43).

Eine moderne, vielversprechende Substanz dieser Klasse ist der Multi Somatostatin-Rezeptor-Ligand Pasireotid (46). In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie mit hoher Fallzahl konnte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Octreotid hinsichtlich der biochemischen Kontrolle demonstriert werden (47).

4.3.3.3 GH-Rezeptor-Antagonisten

Anders als die anderen Substanzgruppen wirken GH-Rezeptor-Antagonisten nicht auf Hypophysenebene, sondern an peripheren GH-Rezeptoren (45). Der wichtigste Vertreter ist Pegvisomant, das meist täglich subkutan appliziert wird und als *second line* Medikation bei Therapieversagen der herkömmlichen Substanzen Anwendung findet (43). Darunter kommt es in bis zu 97% der Patienten zu einer Normalisierung von IGF-1, allerdings führt es nicht zu einer

Schrumpfung des Tumors (48). Pegvisomant wird allgemein gut vertragen, in seltenen Fällen kann es aber zu einer pathologischen Erhöhung der Leberwerte kommen. Ein Problem stellen die aktuell noch sehr hohen Therapiekosten dar (44).

4.3.4 Therapiemonitoring

Der IGF-1 Wert unterliegt relativ geringen Schwankungen und korreliert bis zu einem gewissen Grad (15-20 µg/l) mit dem Mittelwert der täglichen GH-Ausschüttung. Somit ist er nicht nur ein geeigneter Parameter zur Diagnose, sondern auch zum Therapiemonitoring (19, 49) Zur Feststellung einer biochemischen Aktivität der Akromegalie (*active disease*) ist dabei IGF-1 dem GH in der Aussagekraft überlegen, selbst wenn dieses als 24h-Mittelwert bestimmt wird (50). Der GH-Nadir im ogTT eignet sich aufgrund von variablen Werten nicht zum Therapiemonitoring (51). Trotz relativ präziser Empfehlungen und Grenzwerte müssen sämtliche Werte stets im klinischen Kontext betrachtet werden, da der Zusammenhang zwischen GH und IGF-1 relativ komplex ist und es teilweise zu diskordanten Konstellationen kommt (7). Eine unbedingte Voraussetzung stellt die zunehmende Etablierung von standardisierten, hochsensitiven Assays, sowie methoden- und Assay-spezifischen Grenzwerten dar (52).

4.3.5 Strahlentherapie

Der Stellenwert der Strahlentherapie ist im Verlauf der vergangenen Jahre durch die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie in den Hintergrund gerückt (29, 36). Hauptproblem ist die Entwicklung von Hypophyseninsuffizienzen, die alle Achsen betreffen können und nach 10 Jahren bei knapp 80% liegen. Nach Strahlentherapie besteht eine erhöhte Mortalitätsrate durch cerebrovaskuläre Erkrankungen (21). Die biochemische Kontrolle gelingt in bis zu 60% der Fälle mit einer Latenzzeit von bis zu 10 Jahren (53).

Über die neuartigen stereotaktischen Bestrahlungsmethoden (*Gamma Knife, Radiosurgery*) existieren Daten, die einen, im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung, schnelleren Wirkungseintritt versprechen. Durch das exakt definierte Bestrahlungsfeld soll eine effektivere Behandlung unter Schonung des umliegenden Gewebes möglich sein (54). Eine definitive Aussage zu den Nebenwirkungen, insbesondere Gefahr der Hypophyseninsuffizienzen kann mangels prospektiver Studien aber noch nicht getroffen werden (36).

4.4 Versorgungssituation

4.4.1 Guidelines

Die Versorgung der Akromegalie-Patienten erfordert eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit. Im langfristigen Follow-up kommt den Endokrinologen die wichtigste Rolle zu. Der jeweilige Forschungsstand wird in regelmäßigen Abständen *evidence-based* zusammengefasst und in klinischen Guidelines umgesetzt. Die wichtigsten Experten-Gremien sind:

- Acromegaly Consensus Group
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)
- Arbeitsgruppe Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

4.4.2 Management von Komorbiditäten und Vorsorgeuntersuchungen

Zum Zeitpunkt der Diagnose sollte ein umfassendes Assessment aller Komorbiditäten erfolgen, insbesondere hinsichtlich eines arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und SAS. Eine Herzechokardiographie und eine Koloskopie wird für alle Patienten empfohlen, außerdem ein umfassender (geschlechterspezifischer) Hormonstatus. Die Knochendichte sollte zum Ausschluss einer Osteoporose/Osteopenie mittels *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) bestimmt werden, Arthropathien sollten anamnestisch und klinisch evaluiert und ein besonderes Augenmerk auf das evtl. Vorhandensein eines Karpaltunnelsyndroms gelegt werden. Die Lebensqualität des Patienten sollte mittels *AcroQol*-Fragebogen erfasst werden (39).

Im Follow-up sollten die Untersuchungen in regelmäßigen Abständen, unter Berücksichtigung der initial erhobenen Befunde, wiederholt werden (36, 39).

4.4.3 Deutsches Akromegalie Register

Die Schaffung von Datenbanken zum retrospektiven Erkenntnisgewinn geschieht zumeist auf nationaler Ebene. Erwähnt sei beispielsweise das Französische, das Österreichische, das Spanische, das Finnische und das Britische Akromegalie Register. Transnationale Kooperationen konnten bis dato noch nicht etabliert werden.

Das Deutsche Akromegalie-Register ist eine 2002 durch die AG Hypophyse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) initiierte Datenbank. Darin sind bis heute Daten von

insgesamt 3500 Patienten erfasst, 2009 davon befinden sich aktuell in insgesamt 57 Zentren in Behandlung. Die technische Umsetzung geschieht durch einen externen *Health Care Consultant* (Lohmann & Birkner GmbH). Ziel ist, die medizinische Versorgung der Akromegalie-Patienten zu verbessern und ein besseres Bewusstsein für die Krankheit zu schaffen, indem Daten zur Epidemiologie, Diagnose, Therapie und Langzeitprognose erhoben werden (40).

Im Jahre 2012 wurden 1344 Patienten im Rahmen einer retrospektiven Studie ausgewertet und die Versorgungssituation insbesondere nach biochemischen Remissionskriterien beurteilt (55). Die Ergebnisse werden anschließend im Diskussionsteil mit den Erkenntnissen dieser Arbeit verglichen.

4.5 Fragestellung

In Consensus Statements wurde der diagnostische und therapeutische Algorithmus bei Patienten mit Akromegalie auf der Grundlage von empirisch nachgewiesener Wirksamkeit festgelegt und aktuell werden viele Patienten in Datenbanken erfasst. Dennoch gibt es bis heute kein einheitliches Verfahren zur Erfassung von Patienten mit Akromegalie. Zur verbesserten Patientenversorgung wurde deshalb eine retrospektive Erhebung mit dem Ziel, den Umsetzungsgrad der „*Guidelines zum Akromegalie Management*“ festzustellen, durchgeführt.

- In dieser Arbeit sollte eine exakte retrospektive Erfassung sämtlicher Akromegalie-Patienten (n=324) in 12 zusammengehörigen, spezialisierten Zentren deutschlandweit, geleistet werden. Die Evaluation der Versorgungssituation, insbesondere hinsichtlich der biochemischen Kontrolle der Krankheit, ist Kernpunkt der Fragestellung. Durch die zentrale Labordiagnostik ist dabei ein hohes Maß an Vergleichbarkeit gegeben.
- Außerdem sollen diagnostische Prozedere und Nachsorgestandards mit den aktuellen Guidelines verglichen werden. Komorbiditäten und Outcomes nach Operation werden aktuellen Literaturdaten gegenübergestellt.
- Schließlich wird als Voraussetzung für künftige prospektive Forschung ein Datenerfassungsbogen generiert und der Grundstein für die Generierung eines *Disease-Management-Programm (DMP) Akromegalie* gelegt. Das Ziel ist letztlich ein verbessertes Qualitätsmanagement in der Akromegalie-Versorgung.

5 Material und Methode

5.1 Auswahl des Patientenguts und technische Umsetzung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung und -auswertung. Sämtliche Informationen wurden aus einer elektronischen Krankenakte (Praxissoftware *MediStar*) extrahiert – dies geschah mit höchster Sorgfalt über Fernzugriff (Remote Desktop), mit technischer Unterstützung des Endokrinologikum Hamburg. Die gezielte Suche nach den Akromegalie-Patienten geschah ICD-bezogen mit Hilfe folgender Begriffe, die logisch miteinander kombiniert wurden: `icd=*E22.0G`, `icdd=*E22.0G*`, `icd=E22.0Z*` und `icdd=*E22.0Z*`- Ein genehmigter Ethikantrag lag vor Studienbeginn vor. Die Auswahl des Patientengutes schloss zunächst alle, bis zum 14. Juli 2011 in einem der zwölf Endokrinologika behandelten Patienten ein - insgesamt 327 Akromegale. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 5 Monaten erhoben und anonymisiert auf Grundlage der Zustimmung zur Versorgungsforschung durch die Ärztekammer Berlin, im Sinne einer Versorgungsforschung, ausgewertet.

ENDOKRINOLOGIKUM BERLIN am Gendarmenmarkt: 40 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM DRESDEN: 53 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM FRANKFURT am Main: 2 Patienten

MVZ ENDOKRINOLOGIKUM GÖTTINGEN: 19 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM HAMBURG: 128 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM HANNOVER am Raschplatz: 8 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM KARLSRUHE am Ettlinger Tor: 7 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM MÜNCHEN am Promenadeplatz: 23 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM OSNABRÜCK: 19 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM RUHR: 7 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM SAARBRÜCKEN MVZ im MEDIZEUM: 21 Patienten

ENDOKRINOLOGIKUM ULM im Hafenbad: 7 Patienten



Abb. 5: Endokrinologikum deutschlandweit (sämtliche Standorte)

5.2 Übertragung der Daten in einen selbst ausgearbeiteten Datenerfassungsbogen

Die gesamte Information über jeden Patienten wurde in einen, im Vorfeld ausgearbeiteten Datenerfassungsbogen übertragen. Darin wurden folgende Aspekte untersucht:

- Diagnose & Therapieverlauf
- Symptomatik & Komorbiditäten
- Aktuelle Therapie
- Biochemische Kontrolle
- Therapiemonitoring

Die Auswertung der Krankenakten erfolgte in den Räumlichkeiten des Endokrinologikum Berlin. Dadurch hatte der Promovend die Möglichkeit bei Interpretationsschwierigkeiten

kurzfristig die Betreuer, Herrn Dr. Henrik Biering und Herrn Prof. Sven Diederich zu konsultieren. Dies spielte insbesondere zu Beginn der Arbeit eine wichtige Rolle.

5.3 Ein- und Ausschlusskriterien, Gewichtung

Symptomatik: Anhand der dokumentierten Beschwerden in Bezug auf Schwitzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gelenksbeschwerden und Parästhesien wurde der Schweregrad durch den Promovenden eingeschätzt. Dies geschah sowohl bei Erstdiagnose (ED), als auch zum letzten Besuch. Die Skala reichte dabei von „beschwerdefrei (o.B.)“, über leichte und mittlere bis hin zu starken Beschwerden. Fanden sich keine Angaben, wurde dies ebenfalls dokumentiert („k.A.“). In die Signifikanzanalyse flossen nur vollständige Datensätze mit Angaben zu beiden Zeitpunkten (ED + zuletzt) ein.

Komorbiditäten: Um das Auftreten von Komorbiditäten sowohl bei ED, als auch zum letzten Zeitpunkt in möglichst objektivierbare Relation zu setzen, wurde zunächst die Datenlage für jeden Patienten zu beiden Zeitpunkten eingeschätzt. Lückenhafte Krankenakten (n=56, entspricht 17,1%) wurden in die Analyse nicht miteinbezogen. Der größte Augenmerk wurde auf die Akromegalie-typischen Krankheiten gelegt: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Karpaltunnel-, Schlafapnoesyndrom, Zustand nach (Z.n.) Kardiovaskulären Ereignissen, Malignome, Struma, Darmpolypen, Arthrose und Z.n. TEP-Implantation. Es wurden aber auch in der Literatur bisher seltener beschriebene Häufungen von Krankheitsbildern, wie das vermehrte Auftreten von Depression oder Uterusmyomen mit nachfolgender Hysterektomie, dokumentiert.

Begleituntersuchungen: Im Sinne der Versorgungsforschung wurde verifiziert, ob sowohl bei Erstdiagnose, als auch im Verlauf Begleituntersuchungen durchgeführt wurden. War dies der Fall, wurde zusätzlich der Befund dokumentiert.

Hypophysäre Insuffizienzen: Der Grad der jeweiligen Insuffizienz wurde retrospektiv durch den Promovenden unter Beratung seines Betreuers bewertet. Dabei wurde für alle drei Achsen jeweils das Prädikat „komplette“, „partielle“ und „keine“ Insuffizienz vergeben. Eine komplette Insuffizienz bezeichnete dabei ausschließlich substituierungspflichtige Patienten bei eindeutiger

insuffizienter Hormonkonstellation. Partielle Insuffizienzen bedurften keiner oder allenfalls geringer hormoneller Substitution und besaßen noch eine relevante Restsekretion.

Routineparameter: Blutdruckwerte, HbA1c-Wert und Body Mass Index (BMI) wurden in den meisten Fällen dokumentiert und flossen in die Auswertung mit ein.

Therapie/Outcome: Ob eine Operation oder Strahlentherapie durchgeführt wurde, ließ sich anhand der elektronischen Krankenakte gut nachvollziehen. Von großem Interesse war auch, ob postoperativ noch eine medikamentöse Therapie notwendig war oder eine durch ogTT nachgewiesene komplette Remission erreicht werden konnte.

5.4 Labormethoden

Sämtliche Laborparameter aller Zentren wurden zentral in einem modernen Speziallabor bestimmt:

Endokrinologikum Labore Hamburg

Lornsenstraße 4-6

22767 Hamburg

Endokrine Assays: Die Bestimmung von IGF-1 erfolgte ausschließlich auf dem Siemens Immulite 2000 (WHO Standard NIBSC2. IS 98/574). GH wurde bis 27.01.2007 ebenfalls auf dem Immulite 2000 bestimmt und wurde dann auf den DiaSorin Liaison (WHO 2te IS 98/574) umgestellt. Beide Analysegeräte genügen hinsichtlich der analytischen und funktionalen Sensitivität den Anforderungen des Instituts für klinische und Laborstandards (*Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI*).

Der Immulite 2000 ist ein Enzym-markierter, immunometrischer Chemilumineszenz-Assay mit einer analytischen Sensitivität für IGF-1 von 20 ng/ml. Der verwendete Antikörper ist hochspezifisch und es wurde ein Methodenvergleich mit anderen Assays durchgeführt.

Der Liaison ist ein Einstufen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) mit hoher Präzision. In Kontrollstudien wurden Kreuzreaktionen für sämtliche relevante Substanzen bis zu einem bestimmten Grenzwert ausgeschlossen.

5.5 Statistische Auswertung und Signifikanzanalyse mit Hilfe von SPSS

Die statistische Auswertung der Daten und Generierung der Grafen und Tabellen erfolgte mit SPSS (Version 17.0). Zur Signifikanztestung wurden der Chi-Quadrat- (McNemar-Bowker-Test) und der t-Test verwendet. Die statistische Wahrscheinlichkeit wurde durch den p-Wert ausgedrückt, wobei eine Signifikanz angenommen werden konnte, wenn $p < 0,05$ war. Zur Veranschaulichung von vorher-nachher Verteilungsmustern wurden Kreuztabellen und Balkendiagramme angewendet. Die gesamte statistische Berechnung wurde vom Promovenden selbst vorgenommen.

5.6 Literaturrecherche mit pubMed

Die gesamte Literaturrecherche geschah mit Hilfe von pubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), hauptsächlich über VPN-Zugang der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die wichtigsten Suchbegriffe waren *Acromegaly, review, diagnosis, therapy, consensus, guidelines, comorbidities*. Die Verwaltung der Quellenangaben erfolgte mit Citavi 3.

6 Ergebnisse

6.1 Epidemiologie

Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung 327 Patienten mit Akromegalie im ENDOKRINOLOGIKUM in Behandlung. Das Geschlechtsverhältnis zeigte eine leichte Bevorzugung der Frauen mit 196 (59,9%) gegenüber 131 (40,1%) männlichen Patienten. Alle Patienten wiesen die klinischen Symptome der Akromegalie auf, zum Teil bestanden fortgeschrittene Krankheitsstadien. Das Alter lag zwischen 22 und 92 Jahren (durchschnittlich 54,0 Jahre; Standardabweichung 14,65 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Akromegalie“ lag der Altersmittelwert bei 45,9 Jahren (Standardabweichung 13,4 Jahre; n=137). Bei 311 Patienten konnte eruiert werden, ob die Diagnose im ENDOKRINOLOGIKUM erfolgte, was bei 117 (37,6%) Patienten der Fall war. 194 (62,4%) Patienten wurden zur Fortführung der Therapie übernommen.

104 Patienten konnten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose im ENDOKRINOLOGIKUM bis zum Zeitpunkt der letztmaligen Vorstellung über einen durchschnittlichen Zeitraum von $4,6 \pm 4,5$ Jahre dokumentiert werden.

Der häufigste Grund für die Initiierung einer Diagnostik in Richtung Wachstumshormonexzess waren in 63 von 122 Fällen (51,6%) typische, mit einer Akromegalie-assoziierte Begleitsymptome wie Artropathien oder therapieresistente Hypertonie in Verbindung mit der typischen Morphologie, gefolgt von isolierten Habitusveränderungen (47 von 122 Patienten; 38,5%). In 12 von 122 Fällen handelte es sich um eine Zufallsdiagnose, meist im Rahmen einer Schnittbildgebung.

Bei 60 Patienten lagen präzise Angaben zur Tumorgröße vor. Sie bewegte sich um einen Mittelwert von 1,8 cm (Standardabweichung 1,1 cm). Bei 136 Patienten konnte zumindest zwischen Makro- (111 Patienten; 81,6%) und Mikroadenom (25 Patienten; 18,4%) unterschieden werden.

6.2 Symptomatik

6.2.1 Schwitzen

Schwitzen ist ein Leitsymptom der Akromegalie. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose klagte je ein Drittel der Patienten über mittelstarkes, bzw. sehr starkes Schwitzen. Unter adäquater Therapie

besserte sich die Symptomatik signifikant. Dies verdeutlicht sich insbesondere beim Betrachten der Kreuztabelle und wird durch den hier angewandten Chi-Quadrat-Test bestätigt (McNemar-Bowker-Test = 29,8, p-Wert < 0,001). So verringerte sich beispielsweise die Zahl der Patienten, die bei ED über starkes Schwitzen klagten von 19 auf einen Patienten.

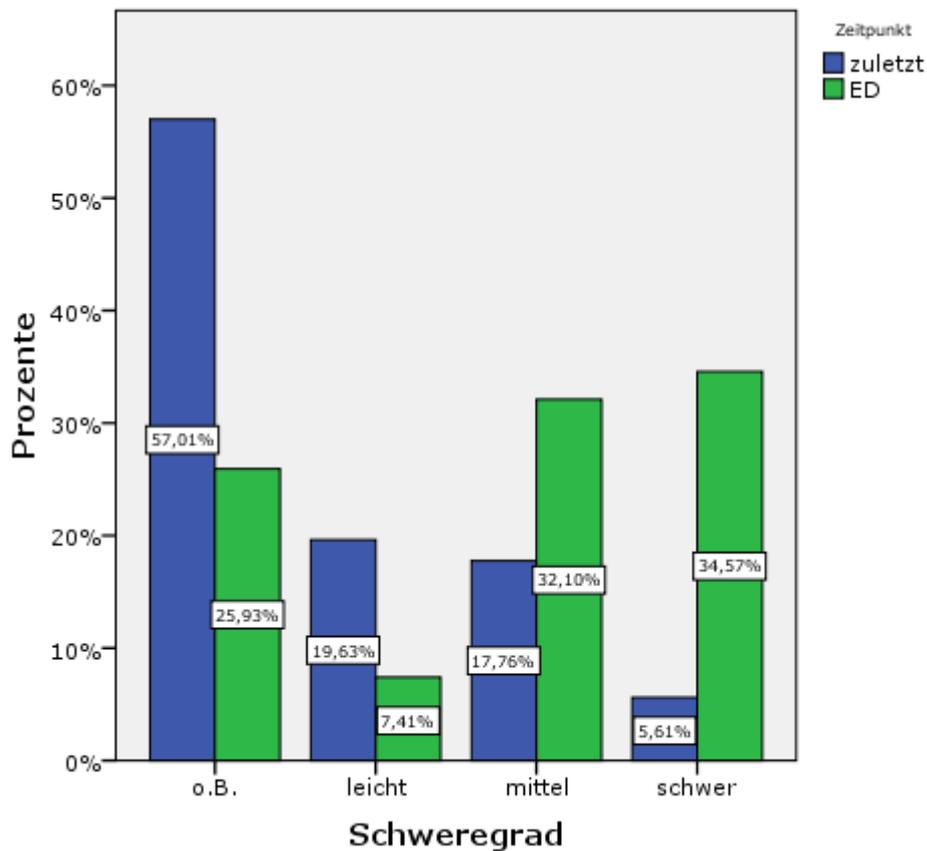


Abb. 6: Schwitz-Symptomatik zuletzt (n=107) und bei ED (n=81)

Tab. 2: Kreuztabelle Schwitz-Symptomatik

		Schwitzen bei Erstdiagnose				Gesamt
		o.B.	leicht	mittel	schwer	
Schwitzen zuletzt	o.B.	4	2	8	10	24
	leicht	0	1	4	4	9
	mittel	0	1	2	4	7
	schwer	0	0	0	1	1
Gesamt		4	4	14	19	41

6.2.2 Müdigkeit

Müdigkeit war bei Erstdiagnose ebenfalls ein weitverbreitetes Symptom, das im Verlauf deutlich abnahm. Bei 18 Patienten waren Daten im Verlauf erhebbar (Chi-Quadrat / McNemar-Bowker-Test = 7,3 ; p-Wert = 0,12).

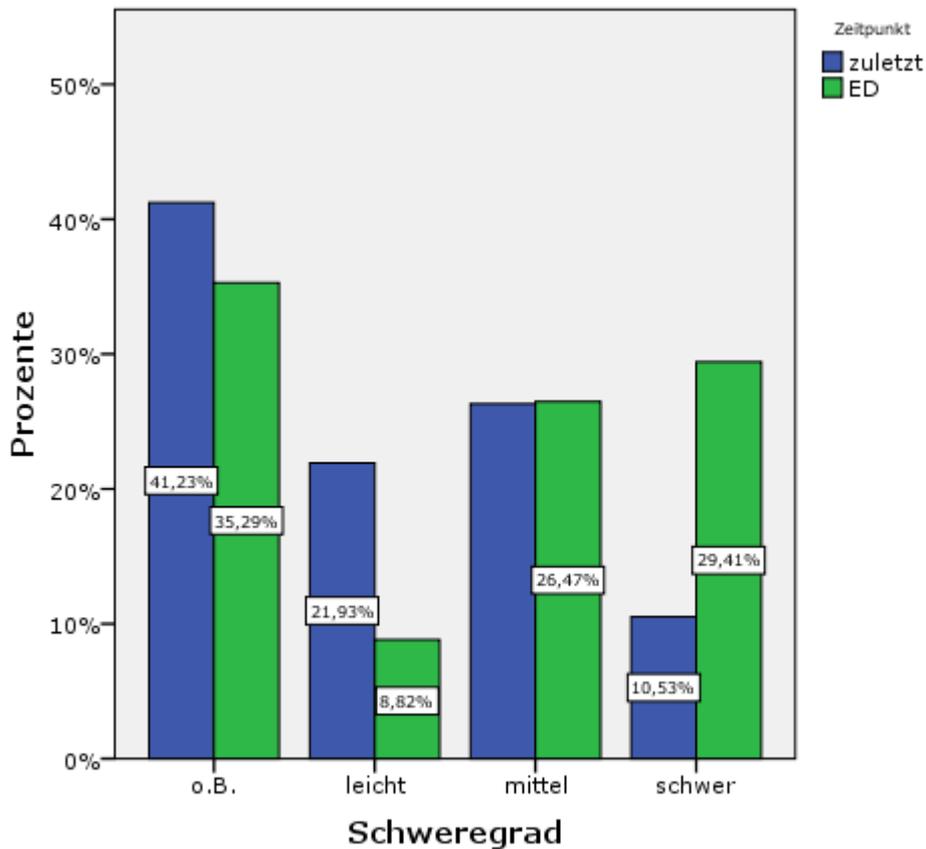


Abb. 7: Müdigkeit zuletzt (n=114) und bei ED (n=34)

Tab. 3: Kreuztabelle Müdigkeit

		Müdigkeit bei Erstdiagnose				Gesamt
		o.B.	leicht	mittel	schwer	
Müdigkeit zuletzt	o.B.	5	1	0	0	6
	leicht	2	0	3	2	7
	mittel	0	0	1	2	3
	schwer	0	0	0	2	2
Gesamt		7	1	4	6	18

6.2.3 Kopfschmerzen

Ausgeprägte Kopfschmerzen waren bei Erstdiagnose ein typisches Symptom. Bei 27 Patienten waren Verlaufsdaten eruiierbar. Hierbei ergab sich eine deutliche Abnahme der Ausprägung zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung.

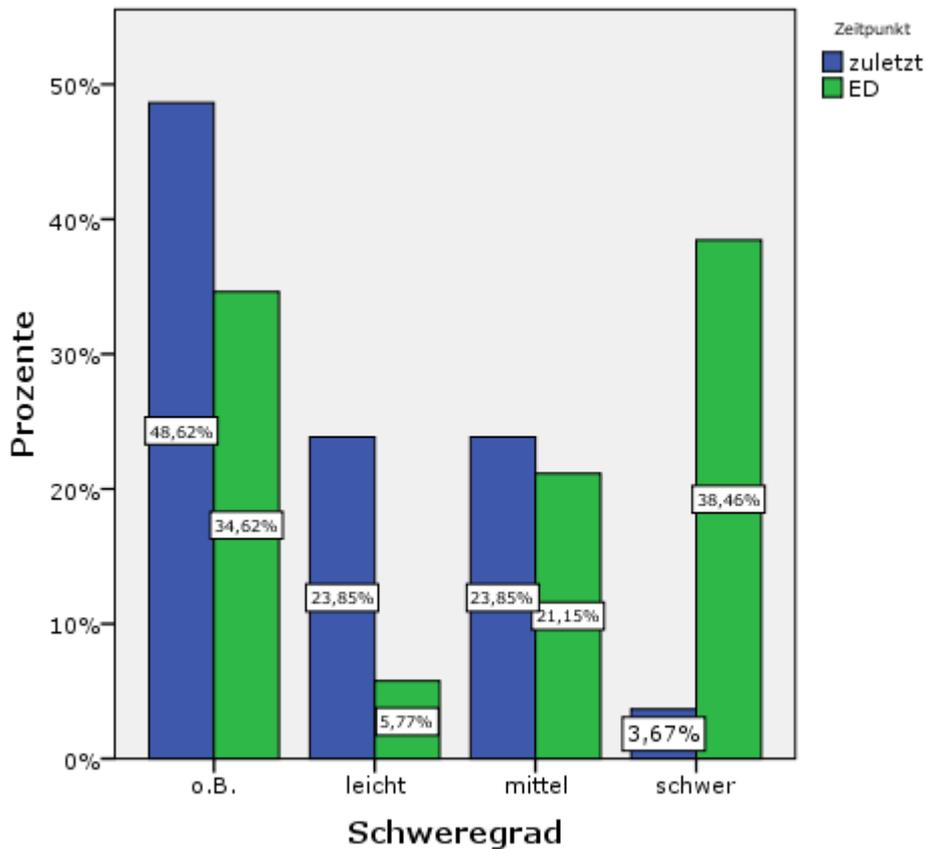


Abb. 8: Kopfschmerzen zuletzt (n=109) und bei ED (n=52)

Tab. 4: Kreuztabelle Kopfschmerzen

		Kopfschmerzen bei Erstdiagnose				Gesamt
		o.B.	leicht	mittel	schwer	
Kopfschmerzen zuletzt	o.B.	7		2	4	13
	leicht	0		5	4	9
	mittel	0		0	4	4
	schwer	0		0	1	1
Gesamt		7		7	13	27

6.2.4 Arthropathien

Arthropathien sind ebenfalls typische Symptome bei Erstdiagnose einer Akromegalie. Eine vorher-nachher Aussage ließ sich bei 19 Patienten treffen. Im Therapieverlauf konnte eine moderate Verbesserung festgestellt werden.

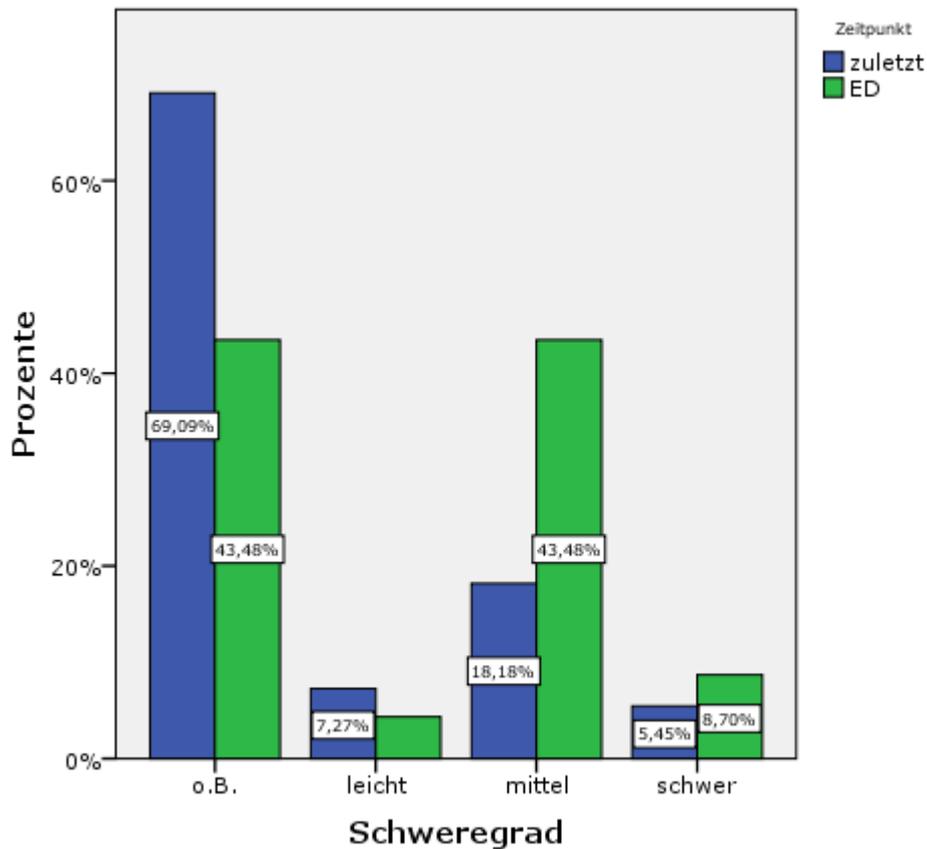


Abb. 9: Arthropathien zuletzt (n=106) und bei ED (n=36)

Tab. 5: Kreuztabelle Arthropathien

		Arthropathien bei Erstdiagnose				Gesamt
		o.B.	leicht	mittel	schwer	
Arthropathien	o.B.	3	0	1	0	4
	zuletzt	0	0	1	1	2
	leicht	1	1	5	3	10
	mittel	0	0	1	2	3
schwer		0	0	1	2	3
Gesamt		4	1	8	6	19

6.2.5 Parästhesien

Der Schweregrad der Parästhesien hat sich im Vergleich beider Zeitpunkte insgesamt deutlich verbessert. Dieses Ergebnis kann durch eine zu geringe Anzahl an gepaarten Stichproben jedoch nicht statistisch erhärtet werden.

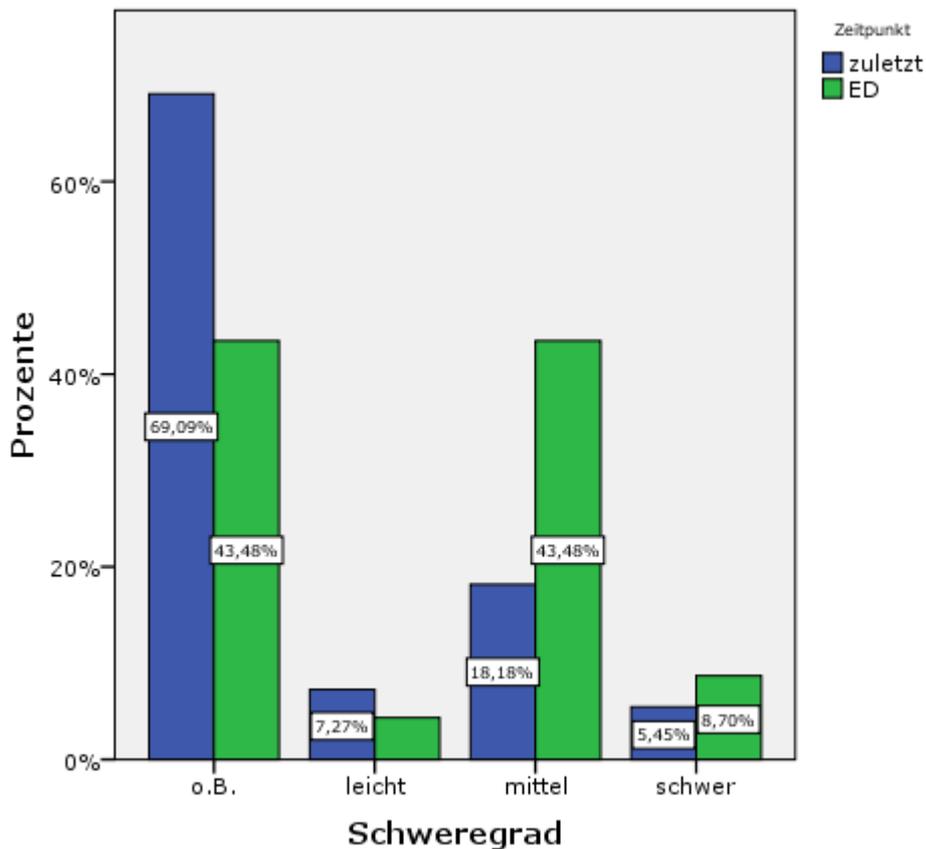


Abb. 10: Parästhesien zuletzt (n=55) und bei ED (n=23)

6.3 Komorbiditäten

6.3.1 Blutdruck

Der systolische Blutdruck sank im Mittelwertvergleich von Erstdiagnose zum Zeitpunkt der letztmaligen Vorstellung von 137,8 mmHg (Std-Abw=21,9; n=69) auf 133,0 mmHg (Std-Abw=18,9; n=265).

Betrachtet man ausschließlich jene Fälle, wo sowohl ein systolischer Wert bei ED, als auch zum letztmaligen Zeitpunkt vorliegt, zeigt sich eine Senkung von $137,1 \pm 22,3$ mmHg auf $130,6 \pm$

19,9 mmHg, n = 56. Diese Veränderung ist statistisch signifikant (T-Test für verbundene Stichproben, p = 0,005).

Der diastolische Druck sank von 84,0 mmHg (Std-Abw =11,6; n=69) auf 82,0 mmHg (Std-Abw=11,6; n=265).

Auch hier war es in 56 Fällen möglich, die Werte von ein und demselben Patienten zu den beiden Zeitpunkten zu vergleichen mit dem Resultat, dass das Absinken des diastolischen Drucks noch deutlicher ausfällt: von $83,5 \pm 11,7$ mmHg auf $79,8 \pm 12,6$ mmHg. Auch diese Veränderung ist statistisch signifikant (T-Test für verbundene Stichproben, p = 0,041).

Ein arterieller Hypertonus lag anamnestisch bei Erstdiagnose bei 36,9% (38 von 103 Patienten) vor. Zuletzt wurden 43,3% (114 von 263 Patienten) antihypertensiv behandelt.

6.3.2 Diabetes mellitus Typ II, Hba1c & BMI

Ein manifester Diabetes mellitus bestand laut elektronischer Krankenakte bei Erstdiagnose bei 20,4% (21 von 103 Patienten), zum Zeitpunkt des letzten Besuches bei 23,6% (62 von 263 Patienten). Eine genauere Differenzierung ist unten stehender Tabelle zu entnehmen.

Der Hba1c Wert stieg minimal an und lag zum letztmaligen Zeitpunkt im Mittel bei 6,0% (Std-Abw=0,77, n=174). Bei Erstdiagnose betrug er 5,9% (Std-Abw=1,1, n=48). In immerhin 32 Fällen konnten Hba1-c Werte zu beiden Zeitpunkten (ED + zuletzt) ausgewertet werden. Hier kam es zu einer geringen nicht-signifikanten Senkung von $6,0 \pm 1,3$ % auf $5,8 \pm 0,8$ %.

Tab. 6: Vorkommen eines Diabetes mellitus Typ II zuletzt und bei ED

Form	bei Erstdiagnose	zuletzt
diätetisch	33,3% (7/21)	37,1% (23/62)
medikamentös	47,6% (10/21)	37,1% (23/62)
Insulin	19,1% (4/21)	25,8% (16/62)

Beim Vergleich des Body Mass Index (BMI) weisen die in Therapie befindlichen Patienten mit 28,9 (Std-Abw=5,7, n=203) einen höheren Mittelwert auf als bei Erstdiagnose (27,9; Std-Abw=4,7, n=66). Dieses Ergebnis kann durch eine zu geringe Anzahl an gepaarten Stichproben (n = 9) nicht statistisch erhärtet werden.

6.3.3 Struma

35% der Patienten (36/103) wiesen bei Erstdiagnose eine Struma auf. Bei 6 von ihnen war in der Vorgeschichte eine Strumektomie dokumentiert, jedoch erhielt kein einziger eine Radiojodtherapie. 35 mal konnte sonographisch das Schilddrüsenvolumen erfasst werden. Der Mittelwert lag hier bei 28,6 ml (Std-Abw=17,4). Neben der Volumenbestimmung wurde auch nach knotigen Strukturen gesucht. Solche fanden sich bei 62% (23/37).

Im Verlauf der Therapie trat eine messbare Besserung ein. Zwar hatten zuletzt 40% des Patientenguts (107/263) eine Struma (gehabt), jedoch das Schilddrüsenvolumen ging im Mittelwert auf 24,5 ml zurück (Std-Abw=15,6;n=131). 60,8% der Sonographierten hatte überdies Knoten (93/153). Zu diesem Zeitpunkt hatten sich aber auch schon 12,9% der Akromegalen (34/263) einer Strumektomie unterzogen, 4,2% (11/263) hatten eine Radiojodtherapie hinter sich.

6.3.4 Diverse Komorbiditäten

Tab 7.: Häufigkeit von mit Akromegalie assoziierten Komorbiditäten

Komorbidität	bei Erstdiagnose	zuletzt
Schlafapnoesyndrom	15,5% (16/103)	11% (29/263)
Karpaltunnelsyndrom	9,7% (10/103)	8,7% (23/263)
Z.n. Kolonpolypen	4,9% (5/103)	11% (29/263)
Libidoverl./Erekt. Dysf.	9,7% (10/103)	8,7% (23/263)
Hypogonadismus	2,3% (1/44)	15,7% (17/108)
Z.n. Hysterektomie	11,9% (7/59)	9,0% (14/155)
Amenorrhoe	25,4% (15/59)	8,4% (13/155)
Depression	4,9% (5/103)	12,9% (34/263)
Z.n. TEP-Implantation	2,9% (3/103)	7,2% (19/263)
Z.n. Myokardinfarkt	3,9% (4/103)	2,7% (7/263)
KHK	4,9% (5/103)	7,2% (19/263)
Epilepsie	1% (1/103)	3,4% (9/263)
Gesichtsfeldeinschränkung	4,9% (5/103)	0,4% (1/263)

6.3.5 Neoplasien

Tab 8.: Häufigkeit von mit Akromegalie assoziierten Neoplasien

Art	bei Erstdiagnose	zuletzt
Schilddrüsen-Ca	1,9% (2/103)	2,7% (7/263)
Kolon-Ca	1% (1/103)	1,9% (5/263)
Nierenzell-Ca	1% (1/103)	1,9% (5/263)
Mamma-Ca	1% (1/103)	1,5% (4/263)
sonstige	2,9% (3/103)	3% (8/263)

6.3.6 Hypophysäre Insuffizienzen

6.3.6.1 Gonadotrope Achse

Bei 112 Patienten ließ sich eine Aussage treffen, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine gonadotrope Insuffizienz bestand. 70 Patienten verfügten über eine regelrechte Funktion, bei 17 bestand eine partielle und bei 25 Patienten eine komplette Insuffizienz.

Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung lagen 294 vollständige Datensätze vor. Bei 196 Patienten ergab sich daraus keine, bei 32 eine partielle und bei 66 eine komplette Insuffizienz.

6.3.6.2 Corticotrope Achse

Bei 111 Patienten ließ sich eine Aussage treffen, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine corticotrope Insuffizienz bestand. 103 Patienten verfügten über eine regelrechte Funktion, bei 2 bestand eine partielle und bei 6 Patienten eine komplette Insuffizienz.

Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung lagen 295 vollständige Datensätze vor. Bei 237 Patienten ergab sich daraus keine, bei 17 eine partielle und bei 41 eine komplette Insuffizienz.

6.3.6.3 Thyreotrope Achse

Bei 111 Patienten ließ sich eine Aussage treffen, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine thyreotrope Insuffizienz bestand. 100 Patienten verfügten über eine regelrechte Funktion, bei 7 bestand eine partielle und bei 4 Patienten eine komplette Insuffizienz.

Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung lagen 294 vollständige Datensätze vor. Bei 239 Patienten ergab sich daraus keine, bei 19 eine partielle und bei 36 eine komplette Insuffizienz.

6.3.7 Hyperprolaktinämie

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ließ sich bei 98 Patienten ein Prolaktinwert eruieren. Bei 43,9% der Patienten (43 von 98 Patienten) lag eine Hyperprolaktinämie vor. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung war bei 284 Patienten der Prolaktinwert erhebbar. Nur noch 7,4% der Patienten (21 von 284 Patienten) hatten eine Hyperprolaktinämie.

6.4 Therapie

6.4.1 Medikamentöse Therapie

Bei 312 Patienten konnte eine Aussage zur aktuellen medikamentösen Therapie getroffen werden: 144 (46,2%) wurden pharmakologisch behandelt, bei 168 (53,8%) blieb die Anamnese leer. Das häufigste medikamentöse Therapiekonzept ist die Monotherapie mit einem Somatostatinanalogon. 49,3% des in medikamentöser Therapie befindlichen Patientenguts (65 Fälle) erhielten eine solche. Monotherapien mit einem Dopaminagonisten und einem GH-Rezeptor-Antagonisten wurden bei 13,9% (19 Fälle) respektive 15,3% (22 Fälle) angewandt.

Falls eine Monotherapie nicht ausreichte, wurden Präparate kombiniert, wobei in relevanter Häufigkeit nur die Kombination von einem Somatostatinanalogon und einem Dopaminagonisten bzw. eines GH-Rezeptor-Antagonisten vorkam. Ersteres erhielten 8,3% der Patienten (12 Fälle), Zweiteres 11,8% (17 Fälle).

Bei der Differenzierung der einzelnen Substanzen hinsichtlich ihrer IGF-1 Wirkpotenz zeigt sich die beste Senkung bei GHRA gefolgt von SA-Monotherapie. Auch durch eine DA-Monotherapie, sowie die Kombination aus DA und SA konnte IGF-1 noch akzeptabel kontrolliert werden. Bei der Kombination von SA und GHRA fiel jedoch mit 402 ng/ml eine im Median recht niedrige Wirkpotenz auf.

Medikamentöse Therapie

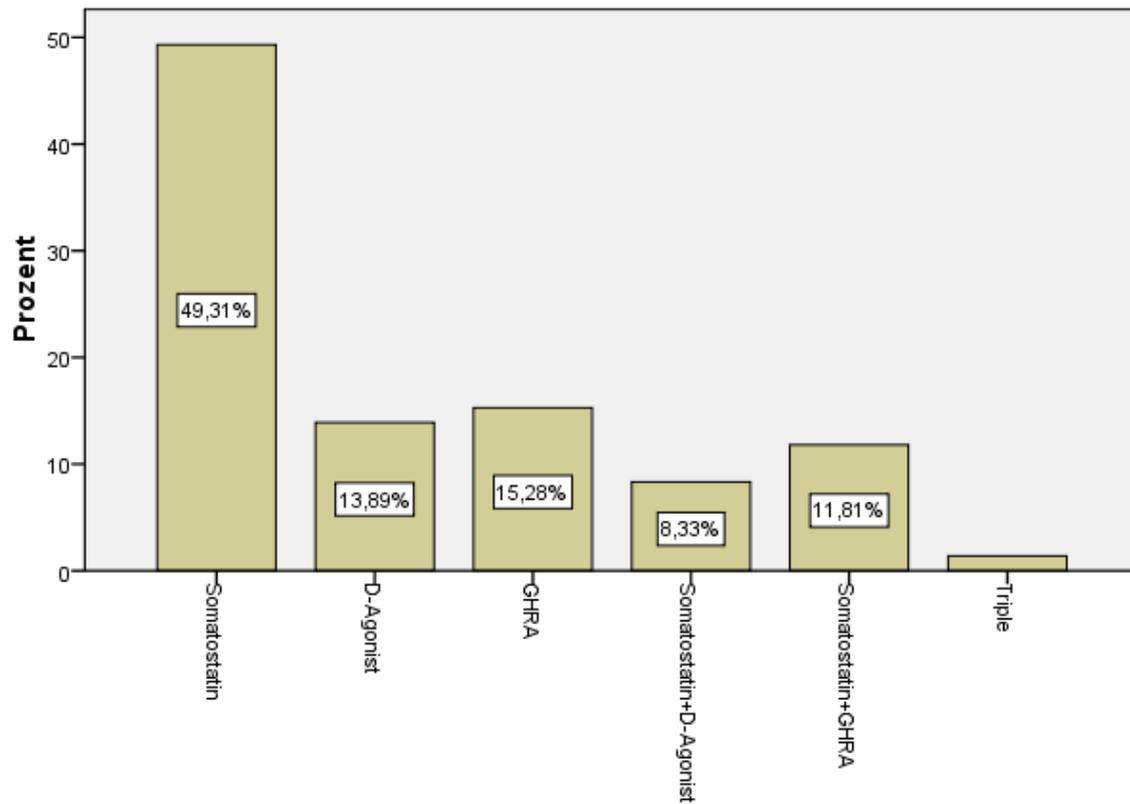


Abb. 11: Verteilungsmuster auf Substanzgruppen und Kombinationen

Tab. 9.: Wirkpotenz der verschiedenen Substanzgruppen hinsichtlich ihrer IGF-1-Senkung

Substanz	Fälle	IGF-1 Mittelwert	Std-Abw.
GHRA	22	231,1	133,4
Somatostatin	65	275,5	194,0
Dopaminagonist	19	279,5	173,0
Somatostatin + Dopaminagonist	12	292,5	137,5
Somatostatin + GHRA	17	402,2	386,3

6.4.2 Operative Therapie

6.4.2.1 Präoperative Therapie

Bei 95 Patienten konnte retrospektiv nachvollzogen werden, ob präoperativ eine medikamentöse Therapie stattgefunden hatte. Bei 71 (74,7%) war dies der Fall, 24 (25,3%) erhielten keine. In 76% der Fälle erfolgte eine Monotherapie mit einem Somatostatinanalogon, 14% bekamen eine Kombination aus Somatostatinanalogon + Dopaminagonist und 10% nur einen Dopaminagonisten.

6.4.2.2 Operation

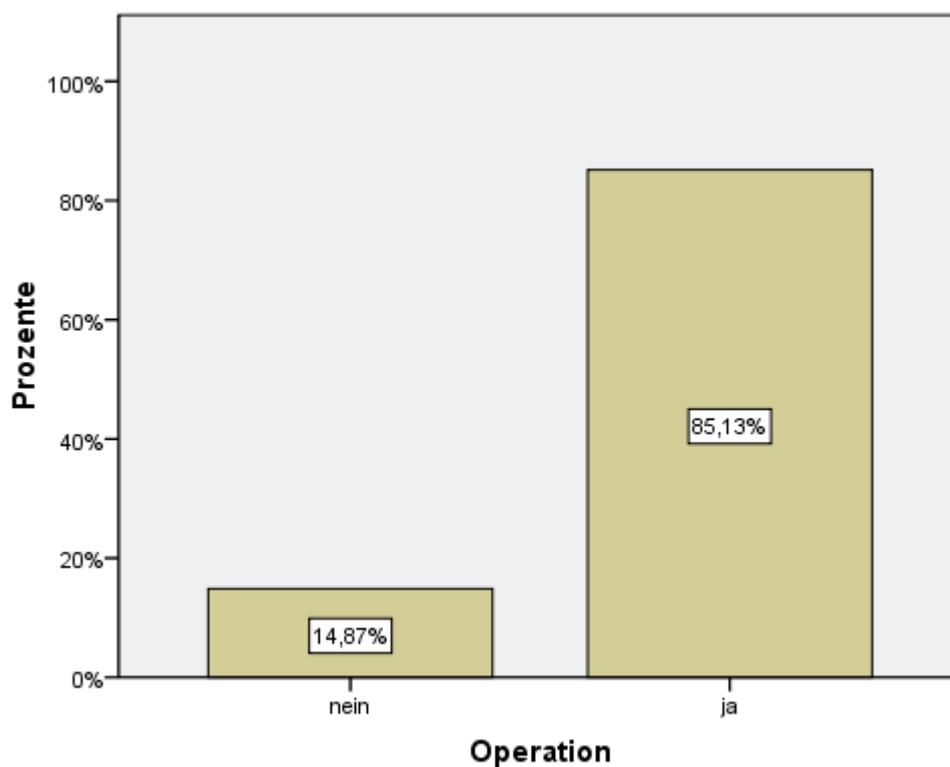


Abb. 12: Operation durchgeführt; nein: n=47 ja: n=269

Darüber hinaus erhielten 10,7% der Patienten (n=34) einen weiteren operativen Eingriff in Form einer Revisions-OP (in einem einzigen Fall sogar 2-malige Revision).

6.4.3 Strahlentherapie

Bei 283 Patienten ließ sich eine Aussage treffen. 44 (13,5%) von ihnen unterzogen sich einer Strahlentherapie.

6.4.4 Biochemische Kontrolle

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 100 Patienten ein GH-Wert vor. Die Varianz war bei Erstdiagnose recht hoch. Im Mittel betrug er 22,1 ng/ml bei Std-Abw 24,0. Die IGF-1 Verteilung ist im unten stehenden Diagramm dargestellt.

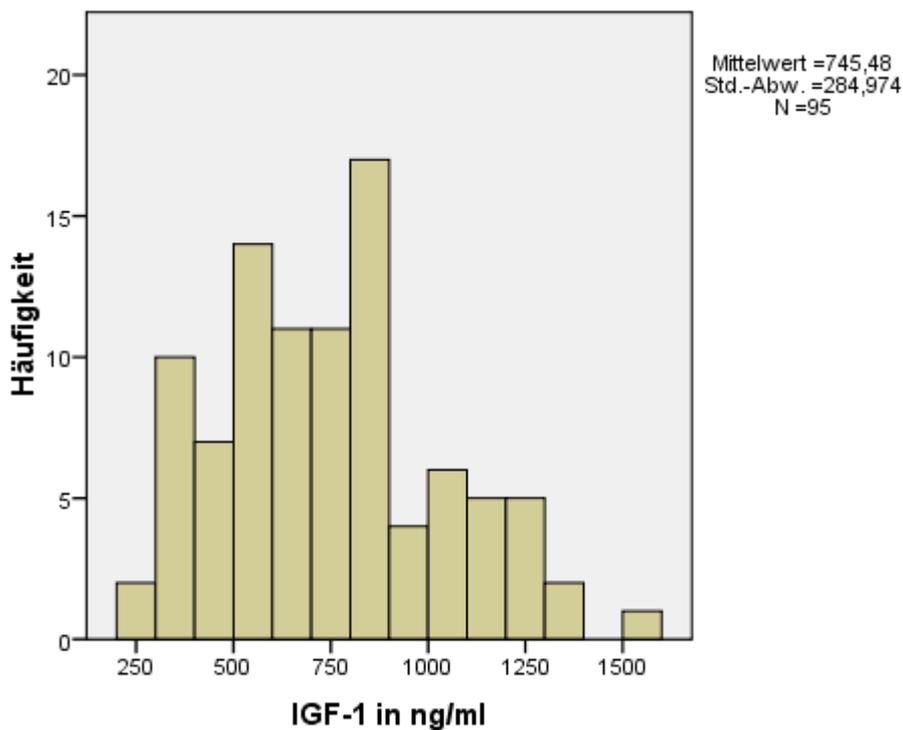


Abb. 13: IGF-1-Verteilung bei ED

Zur Verlaufs- und Remissionskontrolle wurden bei allen Patienten regelmäßig die Serumkonzentrationen von IGF-1 und GH bestimmt.

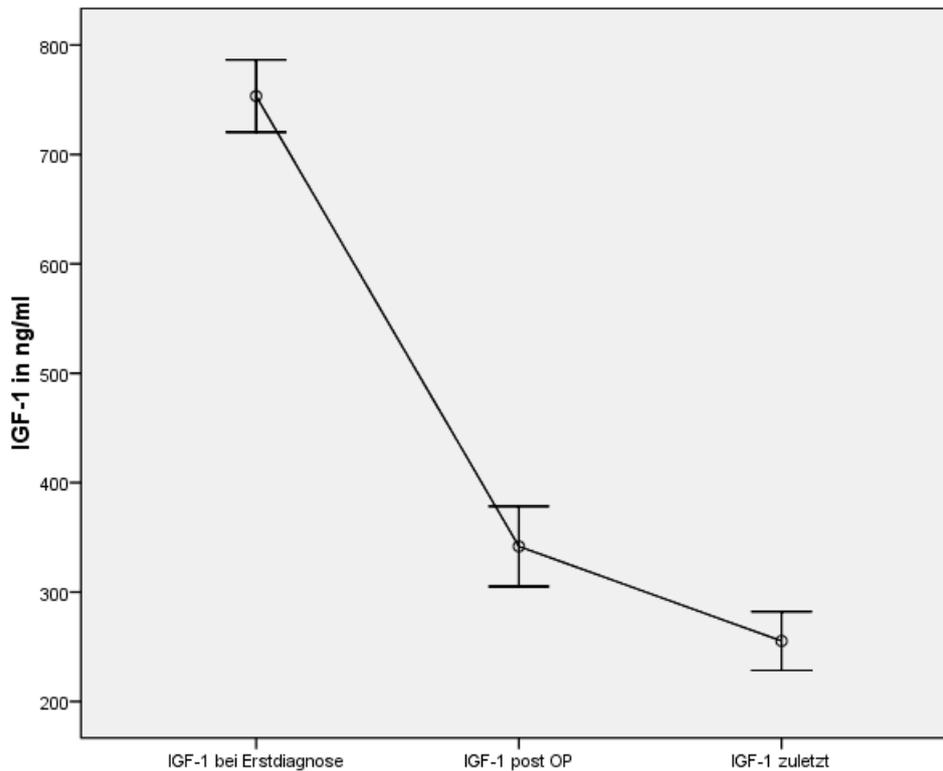


Abb. 14: IGF-1 aller Patienten im Verlauf

6.4.5 Heilungserfolg

Um den Therapieerfolg durch Operation zu erfassen wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt:

Nicht geheilt: oGTT > 1 ng/ml oder eindeutige Zeichen eines Rezidivs, die eine Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie zur Folge hatten.

Geheilt: oGTT < 0,4 ng/ml, entsprechend aktueller biochemischer Remissionskriterien.

OGTT 0,4-1,0: per definitionem nicht mehr in Remission befindlich.

Mutmaßlich geheilt: kein oGTT vorliegend, jedoch ohne Klinik und Medikation.

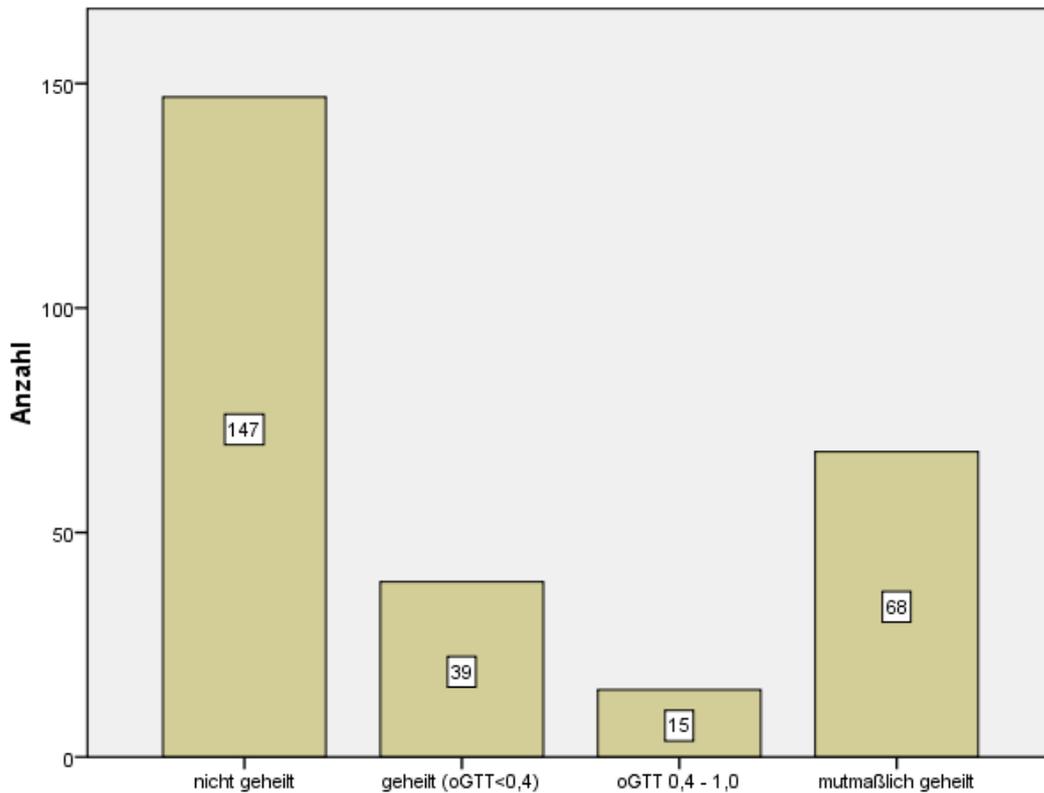


Abb. 15: Heilungserfolg nach Operation

6.5 Begleituntersuchungen

6.5.1 Schilddrüsen-Sonographie

Eine Schilddrüsen-Sonographie wurde entsprechend den in Tabelle 10 genannten Häufigkeiten durchgeführt.

Tab. 10: Schilddrüsen-Sonographie

SD-Sonographie	bei Erstdiagnose	im Verlauf
durchgeführt	43/97	160/260
nicht durchgeführt	54/97	100/260
geplant/empfohlen	5/54	10/100

6.5.2 Echokardiographie

Eine Echokardiographie wurde entsprechend den in Tabelle 11 genannten Häufigkeiten durchgeführt.

Tab. 11: Echokardiographie

Echokardiographie	bei Erstdiagnose	im Verlauf
durchgeführt	15/96	91/260
nicht durchgeführt	81/96	169/260
geplant/empfohlen	3/81	20/169

6.5.3 Koloskopie

Eine Koloskopie wurde entsprechend den in Tabelle 12 genannten Häufigkeiten durchgeführt.

Tab. 12: Koloskopie

Koloskopie	bei Erstdiagnose	im Verlauf
durchgeführt	13/97 dabei in 4 Fällen Polypen	84/260 dabei in 21 Fällen Polypen
nicht durchgeführt	84/97	176/260
geplant/empfohlen	9/84	45/176

7 Diskussion

7.1 Methodik

Bei der Rekrutierung des Patientengutes wurde vom Standort Berlin aus auf sämtliche Standorte deutschlandweit mittels Fernzugriff (*Remote Desktop*) zugegriffen. Diese Methode funktionierte unter zu Hilfenahme der Systemadministration problemlos und lieferte plausible Fallzahlen. Lediglich im Endokrinologikum Frankfurt kam es rückblickend aufgrund einer problematischen Datenübermittlung zu einer unvollständigen Patientenerfassung.

Grundsätzlich trug aber die Arbeit in den Räumlichkeiten des Endokrinologikums Berlin und die damit verbundene Nähe zum Betreuer, Herrn Dr. Biering und Doktorvater Herrn Prof. Diederich zu einer hohen Güte der Datenqualität bei.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Datenerhebung kam es zu den dafür typischen Schwierigkeiten, insbesondere lückenhafter oder spärlicher Informationslage. Dem wurde mit großer Gewissenhaftigkeit und selektivem Ausschluss von nicht-aussagekräftigen Datensätzen entgegengetreten.

Möglicherweise hätte die Qualität der Datenakquise durch eine telefonische Rücksprache mit einzelnen Ärzten aus verschiedenen Zentren verbessert werden können. Allerdings war die Beurteilung der Dokumentationsqualität Ziel der Arbeit, so dass dies bewusst nicht erfolgte.

Bei der Bestimmung der Akromegalie-spezifischen Laborwerte GH und IGF-1 kann die gute Vergleichbarkeit der Werte durch die Analyse auf modernen, hochsensitiven Assays bei gleichzeitig zentraler Labordiagnostik hervorgehoben werden. Diese Vergleichbarkeit ist so bei anderen Datenbanken, wie z.B. dem Deutschen Akromegalie Register nicht gegeben (23). Trotzdem müssen insbesondere die GH-Werte stets assayspezifisch interpretiert werden. Dies erschwert die Vergleichbarkeit mit anderen Assays, so dass jeder Assay seinen eigenen Grenzwert bedürfte. Arafat et al konnten beispielsweise zeigen, dass die auf dem Siemens Immulite 2000 gemessenen Grenzwerte um das 2,3fache höher lagen, als auf dem Nichols und sogar 6fach höher als auf den, Diagnostic Systems Laboratories (56).

7.2 Epidemiologie

Der Altersmittelwert zum Zeitpunkt der ED lag mit 45,9 Jahren im typischen Bereich (22). Die Geschlechterverteilung entspricht annähernd dem Verhältnis in vergleichbaren Kollektiven wie

dem Deutschen Akromegalie Register. Die durchschnittliche Follow-up Zeit von 4,6 Jahren ist hingegen um ca. ein Jahr höher (55).

7.3 Diagnostik

Der häufigste Grund für die Initiierung einer Akromegalie-Diagnostik war in unserem Patientengut nicht primär das äußere Erscheinungsbild, sondern Akromegalie-assoziierte Begleitsymptome und Komorbiditäten in Kombination mit der typischen Morphologie. Es ist bekannt, dass ungefähr 50% aller Akromegalie-Patienten phänotypisch relativ milde Symptome haben (30). Dies lässt vermuten, dass nach wie vor viele Erkrankungen unentdeckt bleiben und die Prävalenz der Akromegalie weitaus höher ist. Hochrechnungen reichen von 240-480/1000000 (7, 57) bis hin zu 1000/1000000 (10).

Bei 38,5% war die Morphologie so stark ausgeprägt, dass ein direkter Akromegalie-Verdacht aufkam. Die zunehmende Zahl an Zufallsbefunden, in unserem Fall 9,9%, sind durch den verstärkten Einsatz von Schädel-MRTs erklärbar (29).

Dass nur in 37,6% der Fälle die Diagnosestellung im Endokrinologikum erfolgte, weist darauf hin, dass auch bei Ärzten anderer Fachrichtungen ein Bewusstsein für die Erkrankung herrscht.

Giustina et al vermuten dass ein gewisser Teil der Patienten initial an einen Neurochirurgen angebunden werden und erst postoperativ in die endokrinologische Nachsorge überführt werden. Allerdings ist der Weg zur Diagnose auch geprägt vom jeweiligen Gesundheitssystem eines Landes (32). In einer Arbeit von Nachtigall et al aus Boston wurde beispielsweise darauf verwiesen, dass in 44% der Fälle die Diagnostik durch den Allgemeinmediziner initiiert wurde.

Der mit 81,6% hohe Anteil von Makroadenomen bei unseren Patienten entspricht den Literaturangaben (37, 55). Die mittlere Tumorgröße liegt bei 1,8cm und ist damit für eine komplette operative Resektion bereits oftmals zu groß (37). Verglichen mit früheren Dekaden ist die Tumorgröße aber deutlich rückläufig. Dies zeigt sich klinisch beispielsweise darin, dass lediglich bei 5% der Patienten ein Gesichtsfelddefekt bestand. Dies entspricht relativ exakt den aktuellen Literaturdaten (22).

7.4 Symptomatik

Die vom Patienten subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Symptomatik spielt eine Schlüsselrolle bei der Behandlung der Akromegalie.

Sie spiegelt auch direkt den Therapieerfolg im Sinne einer dauerhaften IGF-1 Kontrolle wieder, wie sich sowohl in bisherigen Studien, als auch in unseren Ergebnissen demonstrieren ließ (58). Besonders aussagekräftig sind hierbei die Aussagen der Kreuztabellen, da in sie nur Daten einfließen, wenn Informationen im Verlauf bei ein und demselben Patienten vorlagen. Eine standardisierte Dokumentation ist für die Zukunft anzustreben.

Exzessives Schwitzen scheint ein in seiner Intensität bisher unterschätztes Symptom bei der Akromegalie darzustellen, dass sich nach adäquater Therapie signifikant bessert. Über 75% unserer Patienten klagten zum Zeitpunkt der ED über starkes oder mittelstarkes Schwitzen, wohingegen in der Literatur teilweise lediglich von 34% die Rede ist (59). Generell divergieren die Angaben zur Symptomatik häufig relativ stark. Nachtigall et al geben beispielsweise die Häufigkeit für akrale Veränderungen mit 20%, Almalki et al hingegen mit 79,2% und Reis et al mit 96% an (22, 29, 59). In unserem Kollektiv war bei mehr als 90% der Patienten eine akrale Veränderung nachvollziehbar oder sogar eine typische Vergrößerung der Gesichtszüge offensichtlich.

Kopfschmerzen sind ein Leitsymptom der Akromegalie. Das zeigte sich auch in unserem Patientengut, in dem insgesamt 60% unter mindestens mittelstarken Cephalgien litten (davon 38,5% starke). In der Literatur finden sich dazu ähnliche Zahlen (6, 21). Anhand der Kopfschmerzsymptomatik ließ sich auch deutlich aufzeigen, in welchem Maße sich eine adäquate Therapie auf die Beschwerden auswirkte: hatten anfangs von 27 Patienten 13 schwere Kopfschmerzen, waren es zuletzt nur noch einer.

Abgeschlagenheit und Müdigkeit wurden in unserem Kollektiv als typische Symptome identifiziert, die mit einer floriden Akromegalie einhergehen, zu einem gewissen Maß aber auch darüberhinaus im Stadium der controlled disease bestehen bleiben. Die Ursachen dafür sind meist multifaktoriell. Zum Teil lassen sie sich auf hypophysäre Insuffizienzen, zum Teil auf Medikamenten-bedingte Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem chronischen Krankheitsgeschehen zurückführen. Bei der Literaturrecherche zeigt sich, dass der Symptomkomplex Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Fatigue-Symptomatik in anderen Arbeiten kaum Erwähnung findet oder die Zahlen sehr gering sind.

Bei den Arthropathien fällt auf, dass sich die Symptomatik zum Zeitpunkt der letztmaligen Vorstellung im Vergleich zur ED nur leicht besserte, was die Annahme, dass es sich dabei um eine irreversible Schädigung handelt, unterstützt (20). Darüberhinaus konnte Neggers et al. auch zeigen, dass Arthropathien zu einer signifikanten Verschlechterung des subjektiven Wohlbefindens, gemessen am AcroQoL, führten. Dies war selbst dann der Fall wenn IGF-1 kontrolliert vorlag (58).

Gesichtsfelddefekte traten in unserem Patientengut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in 4,9% der Fälle auf, zuletzt nur noch in 0,4%. Dies entspricht relativ exakt aktuellen Literaturangaben (22). Die Regelmäßigkeit einer perimetrischen Untersuchung war dabei stark zentrumsabhängig.

Laut Kropf et al. besteht in einem Drittel der Fälle ein Karpaltunnelsyndrom. In unserer Kohorte konnten wir dies aber lediglich bei knapp 10% feststellen; allerdings wurden nur diejenigen Patienten erfasst, bei denen eine operative Therapie erfolgte. Die Interpretation der Parästhesien fällt schwer, da die Dokumentation recht unspezifisch erfolgte. Immerhin knapp 50% klagten bei ED über relevante Beschwerden.

Libidoverlust und erektile Dysfunktion können multiple somatische und psychische Ursachen haben und sind ernstzunehmende Symptome, die auch in Verbindung mit Depression auftreten, bzw. dazu führen können. Eine systematischere Erfassung und Detektion dieser Störungen, z.B. mittels International Index of Erectile Function (IIEF-5)-Bogen wäre sinnvoll, um den Patienten gezieltere Therapieansätze anbieten zu können, sowohl in Form von Psychotherapie, als auch mittels PDE-5 Hemmern bei Erektile Dysfunktion.

Amenorrhoe ist ein typisches Erstsymptom, das bei Diagnose häufig besteht. Mit 25,4% der Patientinnen bestätigt sich das auch in unserer Untersuchung. Unter adäquater Therapie ist diese Rate signifikant rückläufig.

Der Acromegaly Quality of Life Fragebogen (AcroQoL) und der Patient-assessed acromegaly symptoms questionnaire (PASQ) sind krankheitsspezifische Fragebögen zur Evaluation der psychischen und physischen Lebensqualität des Patienten (58, 60). Leider konnten sie in unserem Kollektiv nicht zur Verlaufskontrolle angewendet werden, da sie aufgrund der Umständlichkeit nur sehr vereinzelt zum Einsatz kamen.

7.5 Komorbiditäten

Kardiovaskuläre Risikofaktoren stellen die am häufigsten zum Tode führende Komorbidität bei der Akromegalie dar (24). Arterieller Hypertonus konnte dabei als negativer prognostischer Marker identifiziert werden (25, 26).

Die Auswertung der verbundenen Stichproben (n=56 zeigt eine signifikante Senkung des systolischen Blutdruckes um 6,5 mmHg auf 130,6 mmHg nach adäquater Therapie. Beim diastolischen Druck fällt die Senkung sogar noch deutlicher aus, nämlich um 11,7 mmHg auf 79,8 mmHg. Dass zum letztmaligen Zeitpunkt mehr Patienten antihypertensiv behandelt wurden (43,3% vs 36,9%), ist am ehesten auf das systematische Screening zurückzuführen.

2,7 % unserer Patienten hatten bisher einen Myokardinfarkt erlitten, bei 7,2% ist eine koronare Herzerkrankung bekannt. Da eine Herzkatheteruntersuchung im Regelfall aber nur bei Symptomen durchgeführt wird, ist von einer deutlich höheren Dunkelziffer auszugehen.

Der BMI der Patienten stieg im Therapieverlauf um einen Punkt auf 28,9. Passend dazu konnte in einer prospektiven Studie mit 138 Patienten von Reid et al gezeigt werden, dass die in Remission befindliche Akromegalie mit einer höheren Körperfettmasse als die aktive einhergeht (61).

Die Akromegalie ist häufig mit einer gestörten Glukosetoleranz oder einem manifesten Diabetes mellitus assoziiert. Dies bestätigt sich in unserem Patientenkollektiv, in dem 20,4% (Bei ED) respektive 23,6% (zuletzt) an einem manifesten Diabetes litten, was weitgehend den gängigen Literaturangaben entspricht. Hinsichtlich der Dynamik im Therapieverlauf kam es bei den verbundenen Stichproben zu einem geringen Abfall des Hba1-c Wertes von 6% auf 5,8%. Auch bei Reid et al zeigt sich in der kontrollierten Akromegalie eine erhöhte periphere Insulinsensitivität mit einer höheren Glukosetoleranz. Interessant ist, dass in dieser großen Studie, die periphere Insulinresistenz als entscheidender Faktor bei der Entstehung des kardiovaskulären Risikos in der floriden Akromegalie ausgemacht werden konnte (61). Dass es in unseren Daten trotz kontrolliertem IGF-1 jedoch nicht zu einem signifikanten Hba-1c Abfall und einer etwas erhöhten Anzahl an insulinpflichtigen Diabetikern gekommen ist, hängt wohl mit der pro-diabetischen Wirkweise des Somatostatin zusammen.

Knotige Schilddrüsenvergrößerungen sind bei Akromegalie-Patienten häufig und durch den GH-Effekt auf das Gewebe erklärbar. Auch in anderen Kollektiven konnte ein signifikant höheres Schilddrüsenvolumen festgestellt werden. In einer spanischen multizentrischen, prospektiven Untersuchung mit 123 Patienten sind es beispielsweise 24,9%, wobei zusätzlich zur Akromegalie auch noch regionale exogene Faktoren eine Rolle spielen (62). Unsere Daten zeigen, dass dieser Prozess unter adäquater Therapie partiell reversibel ist, so ging das durchschnittliche sonographisch gemessene Volumen von 28,6ml auf 24,5ml zurück.

7 Patienten unseres Kollektives (2,7%) erkrankten an einem Schilddrüsenkarzinom. Interessanterweise war die Neoplasie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erst bei 2 Patienten bekannt, was dafür sprechen könnte, dass der Pathomechanismus von einer adäquaten *disease control* unabhängig ist. Angesichts einer Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms von 4/100000 kommt hier eine signifikante Häufung in Betracht. Dies bestätigt sich auch in aktuellen Reviews (7). Darüberhinaus wurde von Reverter et al. in einer 2014 veröffentlichten multizentrischen

spanischen Studie die Frage erörtert, ob eine routinemäßige Schilddrüsenultraschalluntersuchung bei Akromegalie-Patienten zu empfehlen ist. Es wurde systematisch die Prävalenz von benignen und malignen Schilddrüsenprozessen untersucht. Dabei bestätigte sich das gehäufte Auftreten von (papillären) Schilddrüsenkarzinomen in einer Häufigkeit von 2,4% (62). Eine routinemäßige Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit ggf. konsekutiver Feinnadelbiopsie sollte somit regelhaft durchgeführt werden.

Immer wieder wurde versucht, ein Zusammenhang zwischen Kolonkarzinom und Akromegalie herzustellen. Bis heute gibt es keine Evidenz dafür. Allerdings gehen erhöhte IGF-1 Spiegel mit dem gehäuften Auftreten von adenomatösen und hyperplastischen Kolonpolypen einher (28). In unserem Kollektiv erkrankten bis zuletzt 1,9% an einem Kolonkarzinom, was ebenfalls keine signifikante Erhöhung darstellt. Kolonpolypen wurden bei 11% gefunden, allerdings liegt die Dunkelziffer deutlich höher, da längst nicht alle Patienten leitliniengerecht koloskopiert wurden (*siehe dazu auch 4.8. Begleituntersuchungen*).

5 von 263 Patienten (1,9%) erkrankten bis zuletzt an einem Nierenzellkarzinom. Trotz intensiver Literaturrecherche fanden sich keine Arbeiten, die auf einen Zusammenhang zwischen Akromegalie und Nierenzellkarzinom hindeuteten. Möglicherweise hat dies mit der langsamen Wachstumsgeschwindigkeit dieser Neoplasie zu tun, so dass viele Erkrankungen ohne Computertomographie oder fachgerechte sonographische Bildgebung aufgrund mangelnder klinischer Apparenz nicht entdeckt werden.

Eine erhöhte Zahl an Hysterektomien und Neoplasien der weiblichen Genitale konnte in unserem Patientengut nicht nachgewiesen werden.

Dass die Akromegalie häufig mit einer nicht reversiblen degenerativen Arthropathie einhergeht, ist vielfach belegt (20). In unseren Ergebnissen zeigt sich in der Zahl der Hüft-Totalendoprothesen (TEP) Implantationen, dass zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung trotz adäquater Therapie signifikant mehr Patienten eine TEP hatten, als bei Erstdiagnose.

Das Schlafapnoesyndrom kam in unserem Kollektiv bei 15,5% (ED) respektive 11% (zuletzt) vor. Laut Ribeiro-Olivera et al tritt es jedoch bei knapp 50% der Patienten auf und verbessert sich auch im Verlauf der Therapie nur geringfügig (7). Möglicherweise sollte hier über eine systematischere Diagnostik im Schlaflabor nachgedacht werden, die bis dato eher in Einzelfällen bei positiver Fremdanamnese durch z.B. die Ehefrau erfolgt.

7.6 Hypophysäre Insuffizienzen

Die Erhebung der hypophysären Insuffizienzen zeigt einen hohen Anteil an kompletten Insuffizienzen in allen drei Achsen. Jeweils mehr als ein Drittel der Patienten ist auf eine kontinuierliche Medikation mit Kortison, Thyroxin oder Testosteron angewiesen. Diese hohe Zahl mag überraschen, da hypophysäre Insuffizienzen meist mit stattgehabter Bestrahlung in Zusammenhang gebracht werden, allerdings unterzogen sich lediglich 13,5% unserer Patienten einer solchen. Passend dazu findet sich eine Arbeit von Krzentowska-Korek et al in der die Funktion des Hypophysenvorderlappens vor und nach OP evaluiert wurde. Dabei entwickelten 21% der Patienten nach transsphenoidaler Tumorexstirpation einen Hypopituitarismus, wobei ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Grad der Insuffizienz bestand (63).

7.7 Therapie

Obwohl die medikamentösen Therapieoptionen sich ständig verbessern und eine biochemische Kontrolle der Krankheit ermöglichen, ersetzen sie in den meisten Fällen nicht die Operation. So hatten 85,1% unseres Patientenguts mindestens einen operativen Eingriff im Verlauf. In der retrospektiven Auswertung von 1344 Patienten des Deutschen Akromegalie Registers waren es 89,3% (43, 55).

Obwohl bekannt ist, dass Makroadenome, insbesondere wenn sie größer als 2cm hinsichtlich einer vollständigen Remission eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen, hat sich offenbar der Trend zur Debulking OP durchgesetzt. Dies hängt mit einer niedrigen Komplikationsrate des Eingriffs von unter 2% zusammen und der Tatsache, dass Patienten von einer Reduzierung der Tumorlast profitieren (41).

74,7% unserer Patienten wurden präoperativ medikamentöse anbehandelt, in der Regel mit einem Somatostatinanalogon. Neueste Erkenntnisse aus einer systematischen Reviewarbeit von Nunes et al. zeigen, dass dies bei Makroadenomen die Chance auf eine postoperative biochemische Kontrolle signifikant erhöht (64).

Bezüglich der medikamentösen Therapie hat sich in den vergangenen Jahren ein Therapiealgorithmus etabliert, bei dem weitgehend Konsens herrscht. Es liegen detaillierte Therapieempfehlungen vor, die in der klinischen Praxis umgesetzt wurden (43, 45).

In 48% der Fälle wurde eine Somatostatin Monotherapie durchgeführt, mittels derer eine adäquate IGF-1 Senkung auf durchschnittlich 231,1 ng/ml gelang, wobei zu erwähnen ist, dass der IGF-1 Wert selbstverständlich alters- und geschlechtsabhängig ist und somit für jeden Patienten eine individuelle Beurteilung des Therapieerfolges erfolgen muss. Das Nebenwirkungsprofil von SSAs ist gut beherrschbar und es existiert ein hoher Grad an Erfahrung mit der Substanz (1). Aufgrund der kostenintensiven Therapie sollte jedoch initial ein Therapieversuch mit einem Dopaminagonisten (Cabergolin) versucht werden (43). Dieser Empfehlung wurde nachgekommen und in immerhin 14% der Fälle reichte eine Monotherapie aus um IGF-1 adäquat auf durchschnittlich 279,5 ng/ml zu senken.

Pasireotid ist ein SSA der neuesten Generation, das durch eine multiple Rezeptorbindung charakterisiert ist. In der Behandlung unseres Patientenkollektivs spielte es noch keine Rolle, da die Zulassung zur Akromegalie-Behandlung erst im November 2014 erteilt wurde. In zwei multizentrischen Phase III-Studien konnte jedoch eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der biochemischen Kontrolle im Vergleich zu SSA nachgewiesen werden. Zwar besteht ein im Vergleich erhöhtes Risiko für hyperglykämische Entgleisung, das einer proaktiven Überwachung bedarf, dennoch scheint die Substanz zukünftig eine neue Behandlungs-Option in der Akromegalie-Behandlung zu haben (47, 65).

Die mit 231,1 ng/ml im Median niedrigsten IGF-1 Werte wurden durch den GHRA Pegvisomant erreicht. Dass Pegvisomant das potenteste Präparat in der Behandlung der Akromegalie darstellt ist bekannt (21). Allerdings ist es anders als in den USA, in Deutschland erst in der Zweitlinientherapie zugelassen (32). Aufgrund der peripheren Wirkweise der Substanz kommt GH nicht als Verlaufsparemeter in Frage. Die Hypothese, dass es unter Pegvisomant-Therapie außerdem zu einem lokalen Tumorprogress kommen würde konnte in einer großen Studie mit 307 Patienten von Buchfelder et al. praktisch widerlegt werden (66).

Auffällig war, dass bei den Patienten, bei denen eine Monotherapie nicht ausreichte, auch eine Kombinationstherapie eher unzufriedenstellende Resultate erbrachte. Dies traf vor allem auf die Kombination aus SSA und GHRA zu, bei der der durchschnittliche IGF-1 bei 402,2 ng/ml lag.

Trotz dieses deutlich erhöhten Wertes bei einer Zahl von immerhin 17 Patienten, fand sich in der Literatur kein ähnlicher Fallbericht. Eine genauere Untersuchung dieser *Non-Responder* wäre zukünftig von Interesse.

Trotz neuer Verfahren wie der Radiochirurgie (Gamma Knife) bei der langfristige Daten noch ausstehen, kommt eine Bestrahlung heute nur noch selten zum Einsatz. Bei einer Untersuchung

der Lebensqualität von bestrahlten Patienten durch Kaupinen-Mäkelin et al fiel ein signifikant schlechterer Score im QoL-Index auf (67). Der Stellenwert der Strahlentherapie ist so im Verlauf der vergangenen Jahre durch die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie in den Hintergrund gerückt (29, 36). In einer Arbeit von Nachtigall et al konnte gezeigt werden, dass sie seit 1994 signifikant seltener angewandt wird (16% vs 33%) (29). In unserem Kollektiv erhielten 13% aller Patienten eine Radiatio; sie fand fast ausschließlich bei aggressiven, rezidivierend wachsenden Tumoren Anwendung, die schlecht auf medikamentöse Therapie ansprachen (68). Bei Ribeiro-Olivera und Barkan gilt die Strahlentherapie neben exzessiver Glukokortikoidtherapie als wichtiger iatrogenen Mortalitätsfaktor (7).

7.8 Biochemische Kontrolle

39,8% unseres Patientengutes bedurfte nach einer operativen Tumorentfernung bei normwertigem IGF-1 keiner weiteren medikamentösen Therapie. Dies entspricht relativ präzise den Vergleichsdaten des Deutschen Akromegalie Registers (38,8%) (55).

Diese Zahlen lassen vermuten, dass Heilungsraten um 60%, wie sie in manchen Quellen propagiert werden, im langfristigen Verlauf zu optimistisch sind (41, 69). Allerdings wurden in der Auswertung unserer Patienten im Unterschied zum Deutschen Akromegalie Register die strengen Remissionskriterien ($<0,4$ ng/ml im oGTT) angewandt, andernfalls (bezogen auf $<1,0$ ng/ml) läge die Heilungsrate bei 45,3%. Zudem wurden sämtliche IGF-1 und GH-Werte in unserem Kollektiv in einem Zentrallabor in Hamburg auf einem modernen ultrasensitiven Assay bestimmt und sind daher besser miteinander vergleichbar.

Eine einheitliche Festlegung der Fachgesellschaften zu den strengen Remissionskriterien haben sich bisher noch nicht durchgesetzt (1). Jedoch fielen im Zuge unserer Datenerhebung mehrere Fälle auf, in denen es nach vermeintlich unauffälligem GH im oGTT im Verlauf zu einem biochemischen Rezidiv kam. Diese Erkenntnis sollte im *Follow up* von postoperativ in Remission befindlichen Patienten Berücksichtigung finden.

Abschließend lässt sich jedoch feststellen, dass in unserem Kollektiv IGF-1 mit 260 ng/ml zuletzt adäquat kontrolliert war.

7.9 Begleituntersuchungen

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung gehört bisher nicht zu den standardmäßig empfohlenen Begleituntersuchungen (36). Angesichts der Tatsache, dass das Schilddrüsenkarzinom die am häufigsten mit der Akromegalie assoziierte Neoplasie ist und in unserem Patientenkollektiv gehäuft auftrat, plädieren wir für eine regelhafte, regelmäßige sonographische Kontrolle. Ggf. soll auch eine Szintigraphie und Histologiegewinnung mittels Feinnadelpunktion erfolgen. In den Endokrinologika herrschte bereits zuletzt ein gutes Bewusstsein für den Stellenwert der Untersuchung, was sich daran zeigt, dass knapp 2/3 der Patienten im Verlauf des Follow-ups eine Sonographie der Schilddrüse erhielten.

Laut den Leitlinie der AACE und Acromegaly Consensus Group ist eine Echokardiographie nach Diagnosestellung der Krankheit und im Verlauf bei symptomatischen Patienten empfohlen (36, 70). In unserem Patientengut erhielten insgesamt 91 von 260 Patienten im Verlauf eine Echokardiographie. Eine Erhöhung dieser Rate wäre erstrebenswert, da eine präzise Diagnostik von evtl. vorhandenen Pathologien auch eine Auswirkung auf die Therapie hat.

Eine Koloskopie nach Diagnosestellung wird bei allen Akromegalie-Patienten empfohlen. Im weiteren Verlauf sollen insbesondere bei Patienten mit positiven Befunden Verlaufskontrollen durchgeführt werden (36, 70).

In der Auswertung der Daten zeigt sich, dass sich lediglich ein Drittel aller Patienten überhaupt einer Koloskopie unterziehen. Dabei wurde bei jedem vierten mindestens ein Polyp entdeckt und entfernt. Erwähnenswert ist, dass immerhin 45 von 176 Patienten die Untersuchung empfohlen wurde, jedoch scheinen bei vielen Patienten Hemmungen zu bestehen.

Ein regelhaftes Schlafapnoe-Screening ist bisher noch nicht Teil des diagnostischen Algorithmus. Aufgrund der relevanten Zahl von betroffenen Patienten und des nachgewiesenen Zusammenhangs bei der Akromegalie, sollte unserer Meinung nach zumindest bei Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil (Fremdanamnese) eine Untersuchung erfolgen.

8 Literaturverzeichnis

1. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(4):243–8.
2. Maheshwari HG, Prezant TR, Herman-Bonert V, Shahinian H, Kovacs K, Melmed S. Long-acting peptidomimergic control of gigantism caused by pituitary acidophilic stem cell adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(9):3409–16.
3. Herder WW de. Acromegalic gigantism, physicians and body snatching. Past or present? *Pituitary* 2012; 15(3):312–8.
4. Krause W, Rassner G, Happle R. Die grosse Barb im Marburger Universitätsmuseum. Eine frühe Dokumentation der Akromegalie. *Hautarzt* 2009; 60(6):502–4.
5. Marie P. Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Révue de Médecine* 1886; (6):297–333.
6. Plöckinger U, Biering H, Geletneky K, Klingmüller D, Mackert BM, Mann K et al., editors. *Interdisziplinäres Vorgehen bei Akromegalie und Gigantismus: 3. Auflage: Uni-Med Verlag AG.*
7. Ribeiro-Oliveira A, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(10):605–11.
8. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; (355):2558–73.
9. Rosario P. W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary* 2011; 14(3):217–21.
10. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2008; 69(3):432–5.
11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(12):4769–75.

12. Kopczak A, Renner U, Karl Stalla G. Advances in understanding pituitary tumors. *F1000Prime Rep* 2014; 6:5.
13. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(25):1871–6.
14. Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A et al. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *J. Clin. Invest.* 1982; 70(5):965–77.
15. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, McKinstry WJ, Palethorpe K et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2005; 12(9):814–21.
16. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol. Metab.* 2001; 12(2):48–52.
17. O'Reilly KE, Rojo F, She Q, Solit D, Mills GB, Smith D et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res.* 2006; 66(3):1500–8.
18. Herman Bonert VS, Prager D, Melmed S. Growth Hormone. *The Pituitary* 1995:98–135.
19. Manfras B, Diederich S., Mann WA, Land C, Keck C. *Praxishandbuch Endokrinologie*. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015.
20. Kropf LL, Madeira M, Vieira Neto L, Gadelha MR, Farias MLF de. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32(7):991–8.
21. Allolio B, Schulte HMSC, Strasburger CJ. *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage: Elsevier; 2010.
22. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2010; 72(2):203–8.
23. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM et al. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2009; 71(3):400–5.

24. Ayuk J, Sheppard Michael C. Does acromegaly enhance mortality? 2008; 9(1):33–9.
25. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary* 2006; 9(4):297–303.
26. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26(12):1242–7.
27. Bałdys-Waligórska A, Krzentowska A, Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 2010; 61(1):29–34.
28. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163(1):21–8.
29. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(6):2035–41.
30. Wade AN, Baccon J, Grady MS, Judy KD, O'Rourke DM, Snyder PJ. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165(1):39–44.
31. Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(4):2117–21.
32. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KKY et al. Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary* 2011; 14(2):125–33.
33. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(7):3141–8.
34. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2007; 67(1):65–70.
35. Kraftson A, Barkan A. Quantification of day-to-day variability in growth hormone levels in acromegaly. *Pituitary* 2010; 13(4):351–4.

36. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract* 2011; 17 Suppl 4:1–44.
37. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008; 37(1):101-22, viii.
38. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159(2):89–95.
39. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16(3):294–302.
40. Schöfl C, Grussendorf M, Tönjes A, Honegger J, Schopohl J. Deutsches Akromegalie Register; 2014. Available from: [URL:http://akromegalie-register.de/](http://akromegalie-register.de/).
41. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152(3):379–87.
42. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(4):e61523.
43. Plöckinger U. Medical Therapy of Acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012.
44. Thanabalasingham G, Grossman AB. Acromegaly: Beyond surgery. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(4):563–7.
45. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5):291–300.
46. Feelders RA, Herder WW de, Neggers SJ, van der Lely AJ, Hofland LJ. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Drugs Today* 2013; 49(2):89–103.
47. Colao A, Bronstein M, Freda P, Gu F, Shen C, Gadelha M et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; jc20132480.

48. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358(9295):1754–9.
49. Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67(1):69–73.
50. Sherlock M, Aragon Alonso A, Reulen RC, Ayuk J, Clayton RN, Holder G et al. Monitoring disease activity using GH and IGF-I in the follow-up of 501 patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2009; 71(1):74–81.
51. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(2):523–7.
52. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin. Chem.* 2011; 57(4):555–9.
53. Minniti G, Scaringi C, Enrici RM. Radiation techniques for acromegaly. *Radiat Oncol* 2011; 6:167.
54. Mecca N, Barbarulo F, Mercuri V, D'Amico T, Minniti G, Tamburrano G et al. Efficacy of external conventional radiotherapy in short and long term control of acromegaly; a comparison with stereotactic irradiation. *Clin Ter* 2009; 160(4):277–82.
55. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 168(1):39–47.
56. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1254–62.
57. Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary*; 2012(15):179–83.
58. Neggers SJ, Biermasz N, van der Lely AJ. What is active acromegaly and which parameters do we have? 2012.

59. Almalki MH, Chesover AD, Johnson MD, Wilkins GE, Maguire JA, Ur E. Characterization of management and outcomes of patients with acromegaly in Vancouver over 30 years. *Clin Invest Med* 2012; 35(1):E27-33.
60. Guitelman M, Abreu A, Espinosa-de-Los-Monteros AL, Mercado M. Patient-focused outcomes in acromegaly. *Pituitary* 2013.
61. Reid TJ, Jin Z, Shen W, Reyes-Vidal CM, Fernandez JC, Bruce JN, Kostadinov J, Post KD, Freda PU. IGF-1 Levels across the spectrum of normal to elevated in acromegaly: relationship to insulin sensitivity, markers of cardiovascular risk and body composition; 2015. Available from: [URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907335](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907335).
62. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS ONE* 2014; 9(8):e104174.
63. Krzentowska-Korek A, Golkowski F, Baldys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary* 2011; 14(2):157–62.
64. Nunes VS, Correa JMS, Puga MES, Silva EMK, Boguszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary* 2014.
65. McKeage K. Pasireotide in Acromegaly: A Review. *Drugs Today* 2015; 75(9):1039–48.
66. Buchfelder M, Weigel M, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, Stalla GK, Bidlingmaier M, Strasburger. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *European Journal of Endocrinology* 2009; (161):27–35.
67. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 2013; 6:31–8.
68. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 2009; 12(1):3–10.
69. Hazer DB, Işık S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T et al. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J. Neurosurg.* 2013.

70. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(5):1509–17.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Johannes Königbauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Retrospektive Erhebung zur Diagnostik, Therapie und Versorgungssituation von Patienten mit Akromegalie in 12 spezialisierten Zentren - Entwicklung und Evaluation eines Fragebogens“ selbstständig und ohne nicht offengelegter Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 15.11.2015

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Veröffentlichung

Teilergebnisse der Arbeit wurden auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) im März 2013 in Düsseldorf im Rahmen einer Poster Session unter dem Titel „Retrospective elevation of diagnosis, therapy and healthcare provision data of patients with Acromegaly in specialised centres across Germany – Establishment and evaluation of a questionnaire“ durch den Promovenden selbst vorgestellt.

12 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben herzlich bedanken.

Im Besonderen danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Sven Diederich für die überragende Betreuung. Er war stets bereit, mich konstruktiv zu unterstützen und im Rahmen von spannenden Diskussionen, die Arbeit voran zu bringen.

Ich danke Herrn Dr. med. Henrik Biering für die exzellente Begleitung in diesem Themenfeld. Seine Hilfe spielte vor allem während der Datenerhebung eine herausragende Rolle.

Herrn Dr. Ulrich Gauger danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Den Mitarbeitern des Endokrinologikum Berlin danke ich für die herzliche Zusammenarbeit.

Zu allerletzt möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinen Eltern, Herrn Dr. med. Stephan Königbauer und Frau Maria Anna Königbauer für die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen, sowie Frau Dr. med. Josefine Maier für die Ermutigung in schwierigen Phasen.

13 Anhang

**Datenerfassungsbogen zur Evaluation der
Versorgungssituation von Akromegalie-Patienten an
einem spezialisierten Zentrum**

Bearbeiter: Maximilian Königbauer,

Endokrinologikum Berlin

E-mail: maximilian-johannes.koenigbauer@charite.de

Initialen:

Lfd. Nr.:

Pat. Nr.:

Geb.-Datum:

Geschlecht:

m

w

1. aktuelle Patientensituation

letzter Besuch:

Allgemeinbefinden gut mittel schlecht k.A.

Symptomatik

	leicht	mittel	schwer	o.B.	k.A.
Schwitzen	<input type="checkbox"/>				
Müdigkeit/Schwäche	<input type="checkbox"/>				
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>				
Gelenkbeschwerden	<input type="checkbox"/>				
Parästhesien	<input type="checkbox"/>				

Komorbiditäten

Hypertonie	<input type="checkbox"/>	Struma	<input type="checkbox"/>
KHK	<input type="checkbox"/>	Z.n. Strumektomie	<input type="checkbox"/>
Z.n. Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	Arthrose	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	Z.n. TEP	<input type="checkbox"/>

- | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Schnarchen | <input type="checkbox"/> | Z.n. Darmpolypen | <input type="checkbox"/> |
| SAS | <input type="checkbox"/> | Hypertrichose | <input type="checkbox"/> |
| Adipositas | <input type="checkbox"/> | Neuropathie | <input type="checkbox"/> |
| Störung Libido/Erektion | <input type="checkbox"/> | Depression | <input type="checkbox"/> |
| Amenorrhoe | <input type="checkbox"/> | Gesichtsfelddefekt | <input type="checkbox"/> |
| Z.n. Hysterektomie | <input type="checkbox"/> | Karpaltunnelsyndrom | <input type="checkbox"/> |
| Osteoporose | <input type="checkbox"/> | | |

Letzte Begleituntersuchung

- | | nein | ja | Partialinsuffizienz |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Gonadotrope Insuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Thyreotrope Insuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Corticotrope Insuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Schilddrüsen-Sono

Datum:

Knoten **ja** **nein** **Volumen absolut:** **ml**

falls nicht durchgeführt, geplant/darauf hingewiesen? **ja** **nein**

Koloskopie

Datum:

Polypen **ja** **nein**

falls nicht durchgeführt, geplant/darauf hingewiesen? **ja** **nein**

Echokardiographie

Datum:

falls nicht durchgeführt, geplant/darauf hingewiesen? **ja** **nein**

Risikofaktoren

Body Mass Index:

Blutdruck:

HbA_{1c}:

Letzte Laborwerte

Wachstumshormon **ng/ml** **Datum**

IGF-1 **ng/ml** **Datum**

Hyperprolaktinämie **ja** **nein** **Datum**

Mikroadenom

Makroadenom

Symptomatik

	leicht	mittel	schwer	o.B.	k.A.
Schwitzen	<input type="checkbox"/>				
Müdigkeit/Schwäche	<input type="checkbox"/>				
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>				
Gelenkbeschwerden	<input type="checkbox"/>				
Parästhesien	<input type="checkbox"/>				

Komorbiditäten

Hypertonie	<input type="checkbox"/>	Struma	<input type="checkbox"/>
KHK	<input type="checkbox"/>	Z.n. Strumektomie	<input type="checkbox"/>
Z.n. Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	Arthrose	<input type="checkbox"/>

Diabetes	<input type="checkbox"/>	Z.n. TEP	<input type="checkbox"/>
Schnarchen	<input type="checkbox"/>	Z.n. Darmpolypen	<input type="checkbox"/>
SAS	<input type="checkbox"/>	Hypertrichose	<input type="checkbox"/>
Adipositas	<input type="checkbox"/>	Neuropathie	<input type="checkbox"/>
Störung Libido/Erektion	<input type="checkbox"/>	Depression	<input type="checkbox"/>
Amenorrhoe	<input type="checkbox"/>	Gesichtsfelddefekt	<input type="checkbox"/>
Z.n. Hysterektomie	<input type="checkbox"/>	Karpaltunnelsyndrom	<input type="checkbox"/>
Osteoporose	<input type="checkbox"/>		

Begleituntersuchungen im Rahmen der Erstdiagnose

	nein	ja	Partialinsuffizienz
Gonadotrope Insuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thyreotrope Insuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticotrope Insuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schilddrüsen-Sono

Datum:

Knoten ja nein **Volumen absolut:** ml

falls nicht durchgeführt, geplant/darauf hingewiesen? ja nein

Koloskopie

Datum:

Polypen ja nein

falls nicht durchgeführt, geplant/darauf hingewiesen? ja nein

Echokardiographie

Datum:

falls nicht durchgeführt, geplant/darauf hingewiesen? ja nein

Risikofaktoren

Body Mass Index:

Blutdruck:

HbA1C:

Medikamentöse Therapie nach der letzten Operation

ja

Dopaminagonist

Somatostatinanalogon

nein

GH-Rezeptor-Antagonist

Strahlentherapie

ja

fraktionierte/konventionelle

Datum:

nein

Gamma Knife