

1 Hyperprolaktinämie

Klaus von Werder

1.1 Definition

Bei einer *Hyperprolaktinämie* liegt der morgendliche basale Prolaktinspiegel oberhalb der Norm.

Bei der *Grenzhyperprolaktinämie* liegen die Prolaktinspiegel im oberen Normbereich. Dazu besteht eine auf die Prolaktinerhöhung zurückführbare Klinik.

Bei der *Makroprolaktinämie* ist der Prolaktinspiegel erhöht, ohne dass eine Klinik auftritt.

1.2 Physiologie

1.2.1 Biologische Aktivität

Prolaktin (PRL) ist ein einkettiges Eiweißhormon mit 199 Aminosäuren und drei Disulfidbrücken, Molekülmasse 23.000 Dalton.

Im Blut zirkulieren neben monomerem PRL dimere und polymere PRL-Formen. Bei dem Makroprolaktin, das keine biologische Aktivität aufweist, handelt es sich um einen PRL-Autoantikörperkomplex.

Bei der Frau ist Prolaktin ein wichtiges Reproduktionshormon, das postpartal Laktation und Anovulation aufrechterhält. Eine physiologische Bedeutung ist beim Mann nicht bekannt (von Werder 2005).

1.2.2 Prolaktinsekretion

PRL wird in den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet. Es steht unter vornehmlich inhibitorischer dopaminerger Kontrolle. PRL-Spiegel unterliegen einem Tagesrhythmus. Morgendliche PRL-Spiegel liegen bei Frauen zwischen 5 und 25 ng/ml, bei Männern unter 15 ng/ml. Die Halbwertszeit beträgt 50 Minuten, die Produktionsrate ca. 400 µg pro Tag. Während der Schwangerschaft kommt es östrogenbedingt zu einem Anstieg der PRL-Spiegel, die vor dem Geburtstermin zehnfach höher liegen als vor der Konzeption. Dabei blockieren die plazentaren Steroidhormone die biologische PRL-Wirkung an der Brust. Nach deren postpartalem Abfall kommt

es innerhalb von 24 Stunden zur Manifestation des PRL-Effekts, d. h. die Milch schießt ein. Der Östrogenentzug führt zu einer Reduktion des Hypophysenvolumens und Abfall der PRL-Spiegel, die nach vier Wochen den Ausgangswert erreichen. Der Saugreiz führt zu intermittierenden PRL-Anstiegen, die die Laktation und Anovulation unterhalten (von Werder 2005).

1.3 Pathophysiologie

Die Hyperprolaktinämie, bei der Frau häufiger als beim Mann, ist die häufigste HVL-Hormon-Mehrsekretion des Menschen (s. Tab. 1). 80% der Prolaktinome bei der Frau sind Mikroprolaktinome, 20% Makroprolaktinome. Bei Männern werden Mikroprolaktinome seltener beobachtet, in 95% der Fälle handelt es sich um Makroprolaktinome (Bevan et al. 1992). Prolaktinome können im Rahmen der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ I auftreten.

Selten sind maligne Prolaktinome (PRL-Zellkarzinome).

Neben dem Prolaktinom kann die Störung der hypothalamischen Dopaminfreisetzung bzw. die Obstruktion des portalen Blutflusses zur Hyperprolaktinämie führen (s. Tab. 1). Selten ist eine primäre Hypothyreose Ursache der Hyperprolaktinämie. Dagegen ist eine durch Pharmaka hervorgerufene Hyperprolaktinämie häufig. Findet sich kein HVL-Adenom oder eine andere Erklärung, wird die Hyperprolaktinämie als funktionell bezeichnet. Wahrscheinlich handelt es sich auch um sehr kleine Mikroadenome, die mit dem MRT nicht entdeckt werden können. Eine ektope PRL-Sekretion ist in der Literatur nicht dokumentiert.

1.4 Klinik der Hyperprolaktinämie

Erhöhte PRL-Spiegel führen bei Frauen zur Galaktorrhoe und über die Unterdrückung der pul-

Tab. 1 Ursachen der pathologischen Hyperprolaktinämie

Autonome hypophysäre Prolaktinsekretion	Mikroprolaktinom
	Makroprolaktinom
Gestörte hypothalamische Dopaminfreisetzung oder Transport zu den laktotrophen HVL-Zellen	Hypothalamische Tumoren (z.B. Kraniopharyngiome)
	nicht-PRL sezernierende HVL-Adenome („Pseudoprolaktinom“)
	Granulomatöse Erkrankungen der basalen Meningen (z.B. Sarkoidose)
	Trauma (Hypophysenstielabriss)
Stimulation der laktotrophen Zelle, die physiologische Inhibition überwiegend	Hypothyreose (TRH)
Arzneimittel	Dopaminrezeptor-Antagonisten (Benzamide, Phenothiazine, Butyrophenone)
	Monoamindepletoren (Reserpin)
	Monoaminsynthese-Hemmer (Alpha-Methyl dopa)
	Monoamin-uptake-Hemmer (trizyklische Antidepressiva)
	Östrogene (hohe Dosierung, z.B. Transsexuelle)
Andere Ursachen	Nierenversagen (Rezeptordefekt an der laktotrophen Zelle)
	Leberzirrhose (Neurotransmitter-Dysfunktion?)
	Erkrankung der Thoraxwand
Idiopathische funktionelle Hyperprolaktinämie	

satilen GnRH-Freisetzung zum Hypogonadismus bei Mann und Frau. Bei Männern kommt es zu Libido- und Potenzverlust, seltener zur Galaktorrhoe (s. Tab. 2). Bei der Frau reichen die Störungen der Ovarialinsuffizienz von Gelbkörperschwäche über anovulatorische Zyklen bis zur Amenorrhoe. Zwischen 15–20% der sekundären und bis 10% der primären Amenorrhoe haben als Ursache eine Hyperprolaktinämie.

Deswegen sollte die PRL-Bestimmung die erste Hormonbestimmung bei Zyklusstörungen sein.

Der Östrogenmangel kann zur Osteoporose und bei Persistieren der Androgenfreisetzung zu Hirsutismus und Seborrhoe führen (von Werder 2005).

Darüber hinaus können Makroprolaktinome zu einer Störung der HVL-Funktion bzw. über supraselläre Extension zur Gesichtsfeldein-

schränkung und anderen neurologischen Symptomen führen.

1.5 Diagnostik der Hyperprolaktinämie

Die PRL-Bestimmung sollte in der Regel vormittags unter Ruhebedingungen erfolgen, da Stress die PRL-Spiegel ansteigen lässt.

Keine gynäkologische oder Brustuntersuchung vor der Blutabnahme!

Besteht eine Klinik mit Verdacht auf Hyperprolaktinämie und liegt der erstgemessene Spiegel im oberen Normbereich, sollten zwei weitere PRL-Spiegel in mindestens stündlichen Abständen gemessen werden. Finden sich auch hier PRL-Spiegel im obersten Normbereich, ist die Indikation zur Prolaktin-suppressiven Therapie gegeben.

Mit der immunologischen Bestimmung wird auch Makroprolaktin (PRL-Gammaglobulin-Komplex) miterfasst, das biologisch nicht wirksam ist. In diesem Fall muss die PRL-Bestimmung nach PEG-Fällung wiederholt werden.

Kompliziert wird die Situation, wenn makroprolaktinämische Patienten auch ein Prolaktinom haben (Bronstein 2012). Hier ist eine Therapie indiziert, wobei eine völlige Normalisierung der PRL-Spiegel nicht erreicht werden muss.

Tab. 2 Klinische Symptomatik der Hyperprolaktinämie

Frauen	Männer
Amenorrhoe	Libidostörung
Oligomenorrhoe	Potenzstörung
Corpus-Luteum-Insuffizienz	Hypogonadismus mit und ohne Gynäkomastie
Anovulation	Galaktorrhoe (selten)
Galaktorrhoe	
Libidoverlust	
Androgenisierung (z.B. Seborrhoe, Hirsutismus)	
Osteopenie	
Zeichen eines Hypophysentumors	
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	
Gesichtsfeldeinschränkung	
Kopfschmerzen	
zerebrale Störungen (z.B. Foramen-Monroi-Blockade)	

Definition von Makroprolaktinämie

- mäßig erhöhter PRL-Spiegel (< 250 ng/ml)
- keine entsprechende Klinik (normale Gonadenfunktion)
- Nachweis von „big-big“ Prolaktin
 - Gelfiltration (= Referenzmethode)
 - PEG-Fällung und Messung von PRL im Überstand
 - < 40% des vor der Fällung gemessenen PRL = *Markoprolaktinämie*
 - 60% Makroprolaktinämie unwahrscheinlich
 - 40–60% „Graubereich“
- Die Makroprolaktinämie persistiert über Jahre (keine Therapie erforderlich).

Tab. 3 Diagnostisches Vorgehen bei Hyperprolaktinämie

Prolaktinsekretion	
Basales Prolaktin	meist diagnostisch
Suppressions- oder Stimulationstest	nicht indiziert
Differenzialdiagnose	
Höhe des Prolaktinspiegels	> 250 ng/ml ist auf Tumor hinweisend
Medikamentenanamnese	z.B. Dopamin-Antagonisten
basales TSH	Hypothyreose
bildgebende Verfahren der Sella bzw. des Suprasellaraumes	Tumorgöße und -lokalisierung
Bildgebende Verfahren	
Kernspintomographie (Magnetic Resonance Tomography = MRT)	Methode der Wahl
Computertomographie	alternative Methode
Gesichtsfelduntersuchung	Verlaufsuntersuchungen

Ist die Hyperprolaktinämie gesichert, muss der Ursache nachgegangen werden (s. Tab. 3). Sind Medikamente, eine primäre Hypothyreose oder andere Ursachen ausgeschlossen, erfolgt die bildgebende Diagnostik mit dem MRT.

Die Höhe des PRL-Spiegels korreliert zur Prolaktinomgröße. Liegt der basale PRL-Spiegel über 250 ng/ml, ist ein im MRT nachweisbares Prolaktinom wahrscheinlich. Makroprolaktinome haben zum Teil extrem hohe PRL-Spiegel bis über 20.000 ng/ml (Brevan et al. 1992).

Bei großen Makroadenomen, insbesondere bei jüngeren Männern mit mäßig erhöhten PRL-Spiegeln, muss ein Hook-Effekt ausgeschlossen werden, d.h. die Serumprobe in einer Verdünnung von 1:100 muss noch einmal gemessen werden. So können die wahren, zum Teil extrem erhöhten PRL-Spiegel entdeckt werden.

1.6 Therapie

Die Hyperprolaktinämie lässt sich mit Dopamin-Agonisten (s. Tab. 4) effektiv behandeln. Die DA-Agonisten hemmen nicht nur die PRL-Sekretion, sondern führen auch in über 85% der Fälle zu einer Schrumpfung des Hypophysentumors (Bevan et al. 1992). Die Pharmako-

therapie ist deshalb die Therapie der ersten Wahl.

Dopamin-Agonisten haben Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotension, Schwindel, Übelkeit, trockene Nase, Verstopfung, selten Psychosen und digitale Vasospasmen. Die Verträglichkeit der neuen Dopamin-Agonisten, insbesondere Cabergolin, ist in der Regel besser als die von Bromocriptin, dem Medikament, das zuerst zur Behandlung der Hyperprolaktinämie zur Verfügung stand (von Werder 2005). Allerdings sind bei Parkinsonpatienten, die Cabergolin in hoher Dosierung (> 2,0 mg pro Tag) erhalten haben, Störungen der Herzklappenfunktion, insbesondere Insuffizienzen, beobachtet worden. Obwohl Prolaktinompatienten nicht mit solchen Dosen behandelt werden, wird immer dann eine Echokardiographie mit Verlaufskontrolle empfohlen, wenn 2 mg Cabergolin und mehr pro Woche gegeben werden (Molitch 2008). Bei Quinagolid, dem einzigen „Nicht-Ergot“-DA-Agonisten, sind kardiale Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

Bei Cabergolinresistenz kann ein anderer DA-Agonist versucht werden (s. Tab. 5) oder muss operiert werden. Ist die Ursache der Dopamin-Agonistenresistenz ein Prolaktinzellkarzinom, ist nach Operation und eventuell Be-

Tab. 4 Dopamin-Agonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie

Präparat	Handels-Präparat	Dosierung (mg)	Einnahme-Intervall	Bemerkungen*
Bromocriptin	Pravidel® Kirim® Bromocriptin®	1,25–20	1–3 x/Tag	Goldstandard, erster DA-Agonist für die Behandlung der Hyperprolaktinämie
Lisurid	Dopergin®	0,2–2,6	2–3 x/Tag	
Quinagolid	Norprolac®	0,075–0,75	1 x/Tag	DA-Agonist der 2. Generation, kein Ergotpräparat
Cabergolin	Dostinex® Cabergolin®	0,5–2,0	2–4/Woche	DA-Agonist der 2. Generation
Metergolin	Liserdol®	4–16	3 x/Tag	DA-Agonist und partieller Serotoninantagonist, nur bei mäßig ausgeprägter Hyperprolaktinämie

* Die Therapie wird abends nach dem Essen in niedriger Dosierung (z.B. 1,25 mg Bromocriptin pro Tag oder 0,25 mg Cabergolin pro Woche) begonnen und langsam unter Kontrolle des PRL-Spiegels gesteigert.

Tab. 5 Therapie der Hyperprolaktinämie

Intraselläres, nicht invasives Prolaktinom			Invasives Makroprolaktinom	
Kurze DA-Agonisten-Behandlung			Kurze DA-Agonisten-Behandlung	
Elektive transpenoidale Operation nur wenn:	Langzeit-DA-Agonisten	Östrogene oder Beobachtung	Langzeit-DA-Agonisten	bei Intoleranz/Resistenz Versuch, den DA-Agonisten zu wechseln
<ul style="list-style-type: none"> ■ erfahrener Chirurg vorhanden ist ■ der Patient es vorzieht oder	Auslassversuch nicht vor zwei Jahren	PRL-Bestimmung	nach drei Jahren probatorischer Auslassversuch	bei maligner Transformation zusätzlich zu DA-Agonisten: Operation Temozolomid Radiotherapie
<ul style="list-style-type: none"> ■ DA-Agonisten-Intoleranz oder -Resistenz 				

strahlung eine Therapie mit Temozolomid angezeigt (Whitelaw et al. 2012).

Die Prolaktinomtherapie (s. Tab. 5) muss nicht lebenslang erfolgen. Nach Normalisierung der PRL-Spiegel und Verschwinden des Hypophysentumors im MRT kann bei Mikroprolaktinom nach zwei, bei Makroprolaktinom nach drei bis fünf Jahren, ein Auslassversuch gemacht werden (Colao et al. 2003). Nach Absetzen der DA-Agonisten muss initial der PRL-Spiegel in zweimonatigen Intervallen kontrolliert werden. Nach Wiederanstieg der PRL-Spiegel, mit dem bei der Mehrzahl der Patienten zu rechnen ist (Dekkers et al. 2010), muss die Therapie wieder aufgenommen werden.

Bei DA-Agonisten-Unverträglichkeit kann ein operativer Eingriff durchgeführt werden,

um ein Mikroprolaktinom selektiv zu entfernen bzw. bei Makroprolaktinomen eine Reduzierung der Tumormasse zu erreichen. Bei Patienten mit Mikroprolaktinom und Kinderwunsch, die DA-Agonisten gar nicht vertragen, kann eine pulsatile GnRH-Therapie die Schwangerschaft ermöglichen (s. Tab. 6). Mikroprolaktinom-Patientinnen ohne Kinderwunsch können mit Östrogen/Gestagen-Präparaten behandelt werden. In der Postmenopause ist keine Therapie erforderlich. In beiden Fällen dient die jährliche Messung der PRL-Spiegel als Marker für die Adenomentwicklung. Ist das Therapieziel die Fertilität, werden Mikroprolaktinome und intraselläre Makroprolaktinome medikamentös behandelt. Ist die Schwangerschaft eingetreten, werden die DA-Agonisten abge-

Tab. 6 Therapieziel: Schwangerschaft

Intraselläres, nicht invasives Prolaktinom		Invasives Makroprolaktinom	
Kurze DA-Agonisten-Behandlung		Kurze DA-Agonisten-Behandlung	
elektive t.s.-Operation	Langzeit-DA-Agonisten evtl. GnRH oder Gonadotropine	t.s.-Operation (zur Beseitigung der Raumforderung, nicht zur Normalisierung des PRL-Spiegels)	oder Langzeit-DA-Agonisten
bei Schwangerschaft übliche Schwangerenbetreuung		DA-Agonisten	
		wenn schwanger: DA-Agonisten absetzen	wenn nicht schwanger: DA-Agonisten-Gabe weiter
PRL-Spiegel-Kontrolle in der 20.-25. SSW			

setzt. Suprasellär extendierende Makroprolaktinome, die unter Östrogeneinfluss während der Schwangerschaft an Größe zu nehmen und zur Visusstörung und Adenomeinblutung mit Hypophysenapoplexie führen können, müssen entweder vor der Fertilitätstherapie operiert werden (Adenomverkleinerung) oder während der Schwangerschaft mit DA-Agonisten behandelt werden (s. Tab. 6).

Literatur

Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF (1992) Dopamine agonists and tumour shrinkage. *Endocr Rev* 13: 220–240
 Bronstein MD (2012) Editorial: Is macroprolactin just a diagnostic pitfall? *Endocrine* 41: 169–170

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G (2003) Withdrawal of longterm cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New Eng J Med* 349: 2023–2033
 Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM (2010) Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Dopamine Agonists: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 95: 43–51
 Molitch ME (2008) The Cabergoline-Resistant Prolactinoma Patient: New Challenges *J. Clin. Endocr. Metab.* 93:4643–4645
 Werder K von (2005) *Klinische Neuroendokrinologie*. Springer Berlin, Heidelberg
 Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazit S, Riordan-Eva P, King AP, Hampton T, Landau DB, Lipscomb D, Buchanan CR, Gilbert JA, Aylwin SJB (2012) Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin. Endocr.* 76: 877–886



Prof. Dr. med. Klaus von Werder, FRCP

Professor Klaus von Werder ist Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie. Nach dem Medizinstudium 1960–1966 in Heidelberg, Berlin und Zürich verfasste er seine Doktorarbeit 1968 an der Münchner Medizinischen Universitätsklinik über ein experimentell endokrinologisches Thema. 1968–1970 arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Metabolic Research Unit der Universität von Kalifornien, San Francisco, 1970–1988 als Assistent, dann als Oberarzt an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. 1980 folgte die Ernennung zum Professor auf Lebenszeit. 1988–2005 war er als Chefarzt der Inneren Medizin am akademischen Lehrkrankenhaus Schlosspark-Klinik der Charité in Berlin tätig. Von 2005 bis Ende 2014 war er im endokrinologikum München tätig, seit 2015 berät er Patienten mit Hormonstörungen in Fischbachau. Professor von Werder erhielt für seine Arbeit mehrere Ehrungen und Preise und ist darüber hinaus Mitglied zahlreicher, auch internationaler Gesellschaften für Endokrinologie.

2 Akromegalie

Birgit Gerbert

2.1 Epidemiologie

Jährliche Inzidenz 3–5/1 Million Einwohner. Erkrankungsmaximum zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr.

2.2 Ätiologie

- gesteigerte GH-Sekretion
- Hypophysentumor (98%), davon 60% GH-Zell-, 25% GH- und Prolaktin-Zell- und 10% mammosomatotrophe-Zell-Adenome, 5% plurihormonale Hypophysenadenome, Karzinome, MEN 1, McCune-Albright-Syndrom, ektope Hypophysentumoren
- gesteigerte GHRH-Sekretion
- < 1% zentral ektop: hypothalamische Hamartome, Choristoma, Ganglioneurome
- 1% peripher ektop: Bronchialkarzinom, Pankreastumor, kleinzelliges Lungenkarzinom
- Nebennierentumoren, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom

2.3 Klinisches Bild

Das klinische Bild wird durch die Intensität und Dauer der Überproduktion an Wachstumshormon geprägt.

- **Lokale Tumoreffekte:** Hypophysenvergrößerung, Gesichtsfelddefekt, Ausfall von Hirnnerven, Kopfschmerz
- **Skelettsystem:** Wachstum der Akren, Gigantismus, Prognathie, Arthralgie, Arthritis, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien in den Akren, proximale Myopathie, Hypertrophie ossis frontalis
- **Haut und gastrointestinales System:** Hyperhidrosis, Kolonpolypen, Verdickungen der Haut, Seborrhoe
- **Herz-Kreislauf-System:** linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie, Vitien, Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie, Schlafstörungen, Visceromegalie
- **Endokrines und metabolisches System:** Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Libidoverlust, Impotenz, niedriges SHBG, Störungen

der Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Hyperkalziurie, erhöhter Vitamin D₃-Spiegel, Strumabildung, endokrine Neoplasie im Rahmen eines MEN 1-Syndroms

Es bestehen bei unbehandelter Akromegalie ein um das Doppelte bis Vierfache gesteigertes Mortalitätsrisiko und eine reduzierte Lebenserwartung.

2.4 Diagnostik



Basisdiagnostik (s. Abb. 1):

- *Anamnese, klinische Untersuchung*
- *Labor: HGH, IGF1, 75-g-OGTT mit HGH-Bestimmung, Hypophysenvorder- und -hinterlappenfunktion, Weiteres entsprechend der bereits bestehenden klinischen Manifestationen*

Bildgebende Diagnostik:

MRT der Sellaregion, bei ektope Tumor-Staging entsprechend der Lokalisation des Verdachtes des Primärtumors

Zusätzliche Untersuchungen:

Perimetrie, Echokardiografie, EKG, Koloskopie, ggf. Schlaflabor, Weiteres entsprechend der bereits bestehenden klinischen Manifestationen

Selten tritt die Akromegalie als Teil eines genetischen Syndroms auf. Dazu gehören die Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1), das McCune-Albright-Syndrom, der Carney-Komplex und die familiäre Akromegalie. Bei bis zu 4% der Patienten gelingt der Nachweis von Keimbahnmutationen im AIP-Gen, v.a. bei Patienten, bei denen sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr manifestiert.

2.5 Therapie

Therapie der ersten Wahl ist bei fast allen Patienten die transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms. Selten ist eine transkraniale Operation erforderlich. Die Erfolgsraten hängen wesentlich von der Größe und Art des Tumors sowie der Erfahrung des Neurochirurgen bzw. des neurochirurgischen Zentrums ab. Kontraindikationen für die Operation sind eine schwere Kardiomyopathie oder eine schwere pulmologische Erkrankung.

Bei 40–60% der Makroadenome kann operativ keine Remission erreicht werden, eine medikamentöse Therapie ist postoperativ erforderlich.

Zur medikamentösen Therapie stehen die Somatostatin-Analoga Octreotide, Lanreotide und Pasireotide, Cabergolin und bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit der Somatostatin-Analoga der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant zur Verfügung. Somatostatin-Analoga können auch mit Cabergolin kombiniert werden.

Zur Kombinationstherapie Somatostatin-Analogen mit Pegvisomant liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor, diese Kombination ist aktuell noch als Off-Label einzuordnen und bleibt Ausnahmefällen vorbehalten.

Eine Therapie mit Somatostatin-Analoga ist auch präoperativ möglich und wird in verschiedenen Studien empfohlen, die Evidenz dieser Therapie zur Verbesserung des postoperativen Outcomes ist noch nicht ausreichend belegt.

2.5.1 Präparate

- Octreotide (Sandostatin LAR Monatsdepot®): Therapiebeginn mit 20 mg im Intervall von 4 Wochen i. m.
- Lanreotide (Somatuline Autogel®): Therapiebeginn mit 90 mg im Intervall von 4 Wochen tief s. c.
- Pasireotide (Signifor): Therapiebeginn mit 40 mg im Intervall von 4 Wochen i. m.

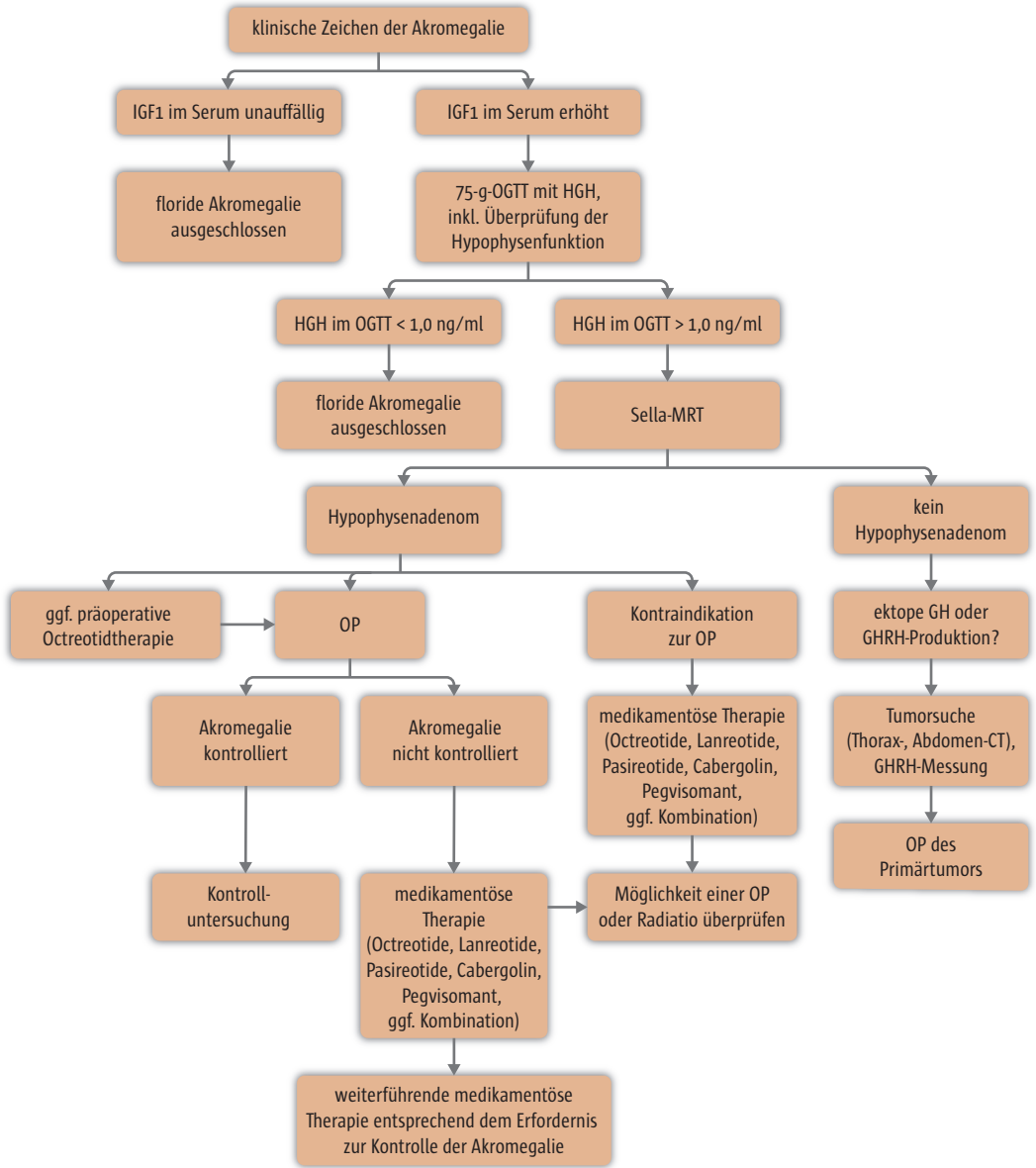


Abb. 1 Management in der Diagnostik und Therapie der Akromegalie

- Cabergolin (Dostinex®, Generika Cabergolin 0,5 mg): Therapiebeginn mit 2 x 0,25 mg wöchentlich p.o.
- Pegvisomant (Somavert®): Therapiebeginn mit 10 mg tgl. s.c. (Depotpräparat in Entwicklung)

2.5.2 Hinweise

Monotherapie mit Cabergolin nur in < 10% effektiv. Sandostatin in der täglichen s.c.-Applikation ist im Erwachsenenalter unzureichend effektiv. Aufgrund der höheren Affinität von Pasireotide zum Somatostatinrezeptor-Typ 5 im Vergleich zu Octreotide und Lanreotide kann eine Therapie bei nicht kontrollierter Akromegalie unter Octreotide/Lanreotide durchaus erfolgreich sein. Das erhöhte Risiko einer Diabetesentwicklung unter Pasireotide muss aber beachtet werden.

Additive Therapie entsprechend der bereits aufgetretenen Komorbiditäten, den Komplikationen der Akromegalie, da die Erkrankung häufig erst nach Jahren diagnostiziert wird.

2.5.3 Bestrahlung

Bei unter medikamentöser Therapie biochemisch nicht kontrollierbarer Akromegalie oder hoher Tumorrezidivneigung (Expression von ki67) besteht die Möglichkeit einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie oder der Radiochirurgie mittels Gamma-Knife®, Linearbeschleuniger oder Cyber-Knife®.

Die maximale Response nach Bestrahlung ist nach 10–15 Jahren erreicht. Die 5-Jahres-Remissionsrate nach Gamma-Knife-Therapie beträgt 29–60%. Die medikamentöse Therapie ist in dieser Latenzzeit fortzusetzen.

2.5.4 Therapieziel

Biochemische Kontrolle der Akromegalie (HGH < 2,5 ng/ml und IGF1 im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich; Suppression von HGH im 75-g-OGTT < 1,0 ng/ml).

Ein spontan gemessener GH < 0,4 ng/ml bei im Normbereich liegendem IGF1 spricht für Remission.

Unter Therapie mit Somatostatin-Analoga ist ein Tumor Shrinkage um bis zu 20% (50% im Einzelfall) möglich. Unter der Therapie mit Pegvisomant wurde bisher kein Tumor Shrinkage beobachtet, bei bis zu 95% der Patienten konnte aber IGF1 normalisiert werden. Die Therapie mit Cabergolin führt bei < 40% der Patienten zu einer Normalisierung des IGF1, zur Tumorgroße unter Therapie liegen keine Daten vor.

Cave: Unter Therapie mit Pegvisomant werden erwartungsgemäß sehr hohe HGH-Spiegel gemessen.

2.5.5 Follow-up

- direkt postoperativ Kontrolle der Hypophysenfunktion
- nach 3–4 Monaten postoperativ 75-g-OGTT mit HGH
- bei kontrollierter Akromegalie Follow-up jährlich über 5 Jahre, dann alle 2–3 Jahre
- Koloskopie bei Diagnosestellung, bei Nachweis von Kolonpolypen Kontrolluntersuchungen entsprechend der internationalen Leitlinie für Kolonkarzinom
- Sella-MRT-Kontrollen (3–4 Monate nach OP und dann in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Resttumorgewebe und der biochemischen Kontrolle)