

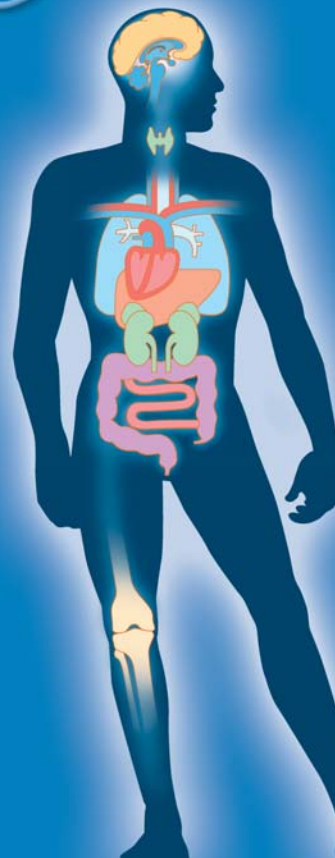


Neue Entwicklungen für die Behandlung der Akromegalie



Mehr über die Akromegalie im Internet:

- ▶ www.endokrinologie.net
Website der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie (DGE)
→ Service für Patienten
- ▶ www.glandula-online.de
Netzwerk Hypophysen- und
Nebennierenerkrankungen e.V.
- ▶ www.medizininfo.de
→ Endokrinologie – Hypophyse



Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstr. 30
D-76275 Ettlingen
Tel. +49 7243 184-80
Fax +49 7243 184-39

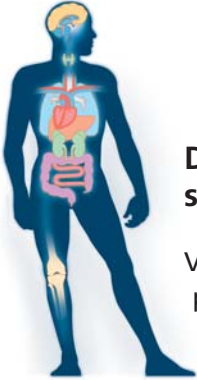
 **IPSEN**
ENDOCRINOLOGY

SOM011106EA1BU

 **IPSEN**
ENDOCRINOLOGY

Zur schnellen Übersicht:

Häufigkeit und Ursache...



Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung.

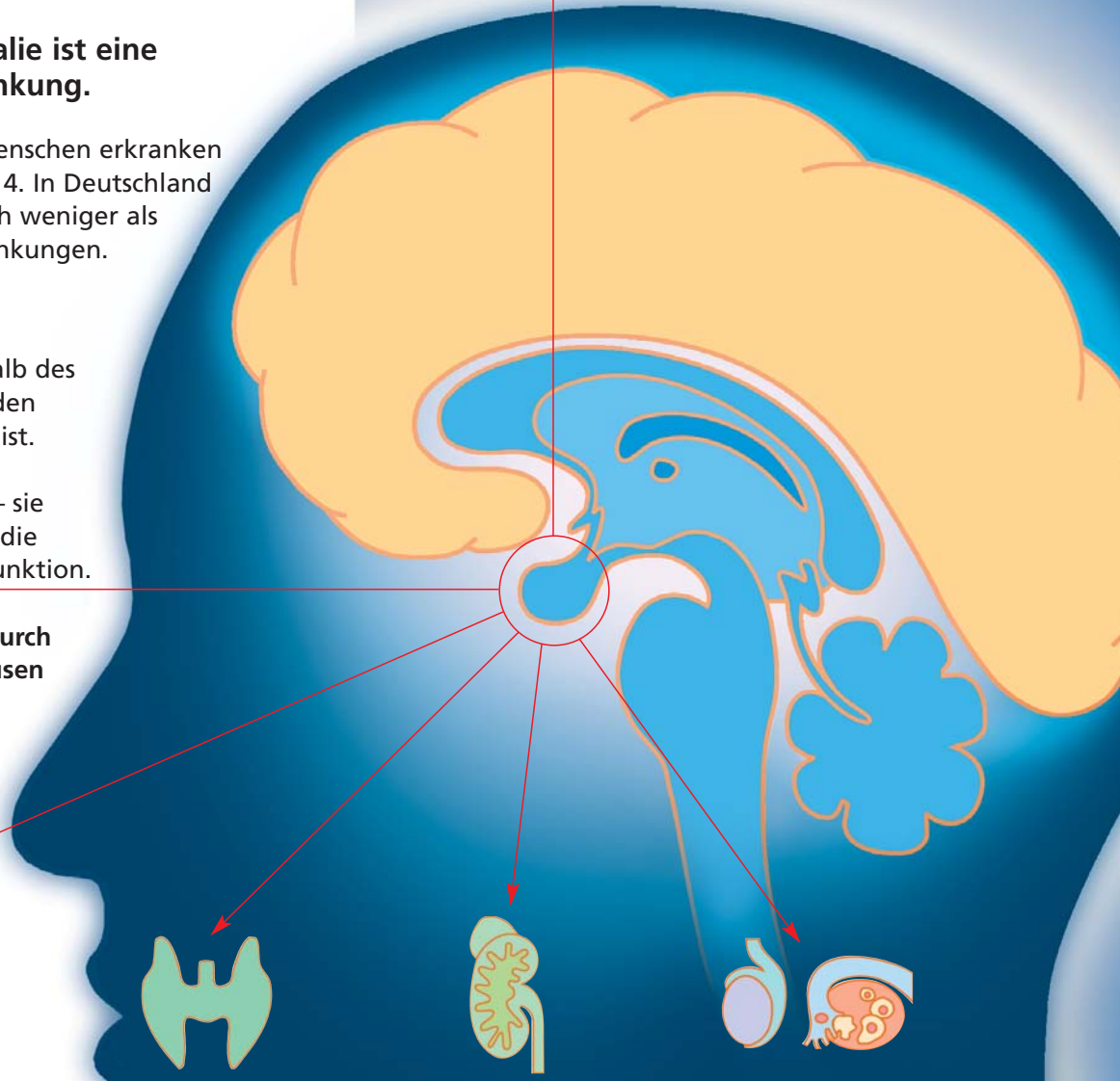
Von 1 Million Menschen erkranken pro Jahr nur 3 - 4. In Deutschland sind das jährlich weniger als 300 Neuerkrankungen.

Die Hypophyse liegt unterhalb des Gehirns, mit dem sie durch den Hypophysenstiel verbunden ist.

Trotz ihrer geringen Größe – sie ist nur kirschkerngroß – hat die Hypophyse eine führende Funktion.

Sie bildet die Botenstoffe, durch die alle anderen Hormondrüsen gesteuert werden.

Die Erkrankung entsteht durch ein **Adenom** (eine gutartige Geschwulst) im **Vorderlappen der Hypophyse** (Hirnanhangdrüse).



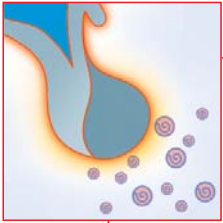
Steuerung der Entwicklung von Keimdrüsen und Milchdrüsen

Steuerung der Schilddrüse

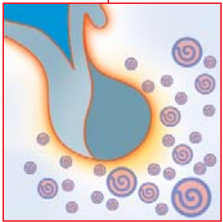
Steuerung der Cortisonproduktion der Nebenniere

Steuerung der Geschlechtshormone bei Frauen und Männern

...Entstehung und Ausprägung



Das Wachstumshormon wird in den Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet.

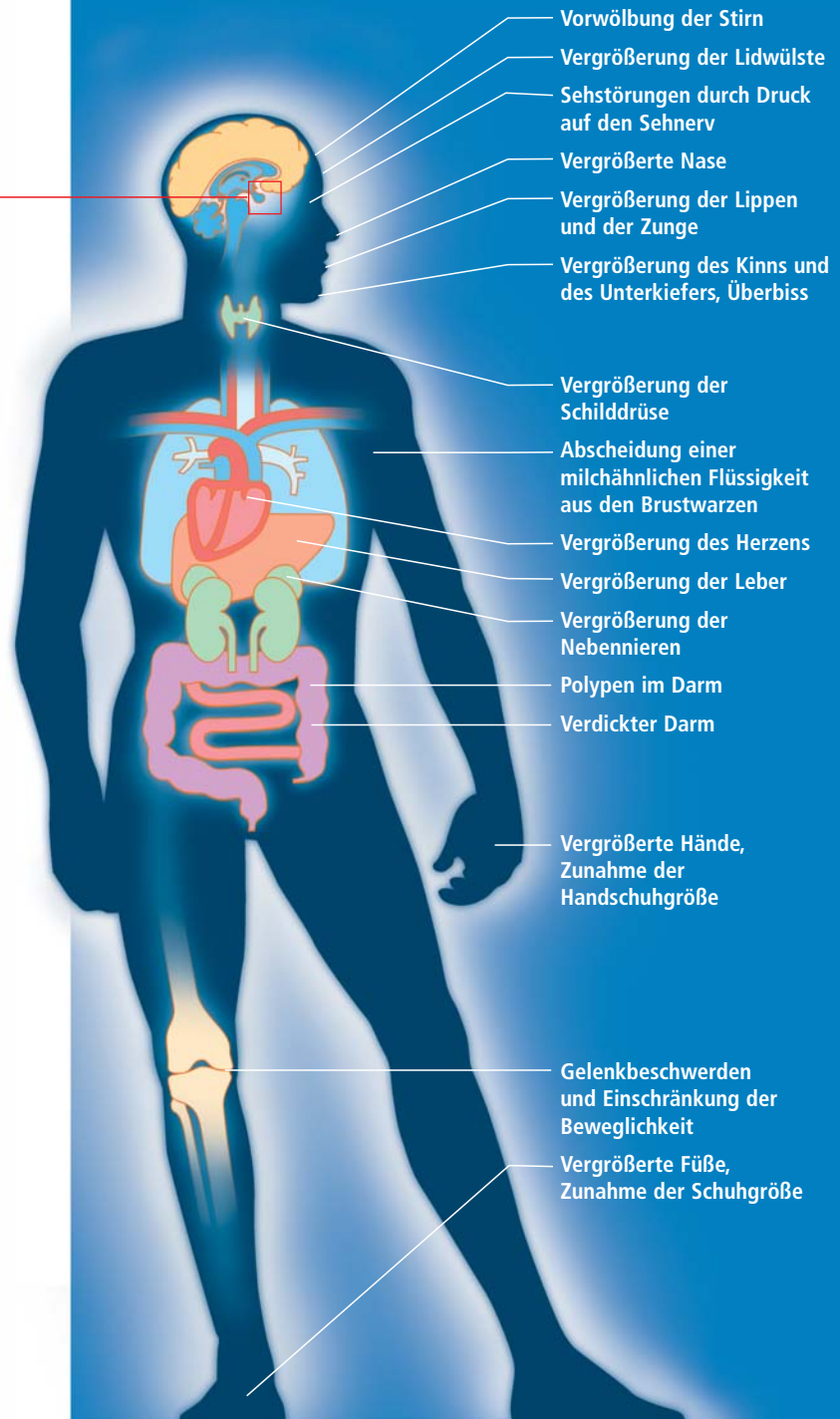


Das Hypophysenadenom bewirkt eine Überproduktion des Wachstumshormons und führt zu einem verstärkten Wachstum.

Geschieht dies bereits im Kindes- oder Jugendalter entwickelt sich der Gigantismus, ein extremes Wachstum des Körpers insgesamt.

Bei der Akromegalie entsteht die Geschwulst beim Erwachsenen, nachdem das Wachstum der Knochen bereits beendet ist. So erfolgt ein verstärktes Wachstum der Körperspitzen im Gesicht, an Händen und Füßen – aber auch im Bereich der inneren Organe.

Wenn die Akromegalie nicht behandelt wird, kommt es zu immer stärkeren Einschränkungen der Lebensqualität und zu einer deutlichen Verringerung der Lebenserwartung.



Untersuchungen zur Diagnose der Akromegalie

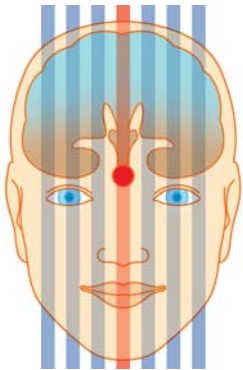
Wurden mehrere der auf der vorigen Seite dargestellten Symptome beobachtet, und ergibt sich so ein Verdacht auf Akromegalie, werden die folgenden Untersuchungen durchgeführt.

► **Labortests:**

Messung der Blutkonzentration von Wachstumshormon (GH = Growth Hormone) unter Normalbedingungen und im Glukosebelastungstest.
Messung der Blut-Konzentration von IGF-1 (= Insulin-like Growth Factor 1)

► **Bildgebende Verfahren:**

Schichtweise Darstellung der Hypophyse und des umgebenden Gewebes durch die Magnetresonanztomografie (MRT)



Quelle: Snell, MD, PhD, Clinical Anatomy, 7th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2003

Diese Untersuchungen sollen klären, ob eine Störung der Hypophyse wirklich die Ursache Ihrer Beschwerden ist. Sie werden von einem Endokrinologen durchgeführt und ausgewertet.

► **Weitere Untersuchungen**

zur genaueren Abklärung der bereits erfolgten inneren Veränderungen:



Messung des Gesichtsfeldes um eine eventuelle Beeinträchtigung der Sehnerven durch die Hypophysenwucherung zu erkennen



Röntgen von Herz und Lungen um hier bereits entstandene Vergrößerungen zu erkennen



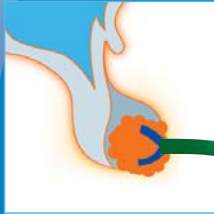
Dickdarmspiegelung um Dickdarmpolypen und eventuell Tumore festzustellen



Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse

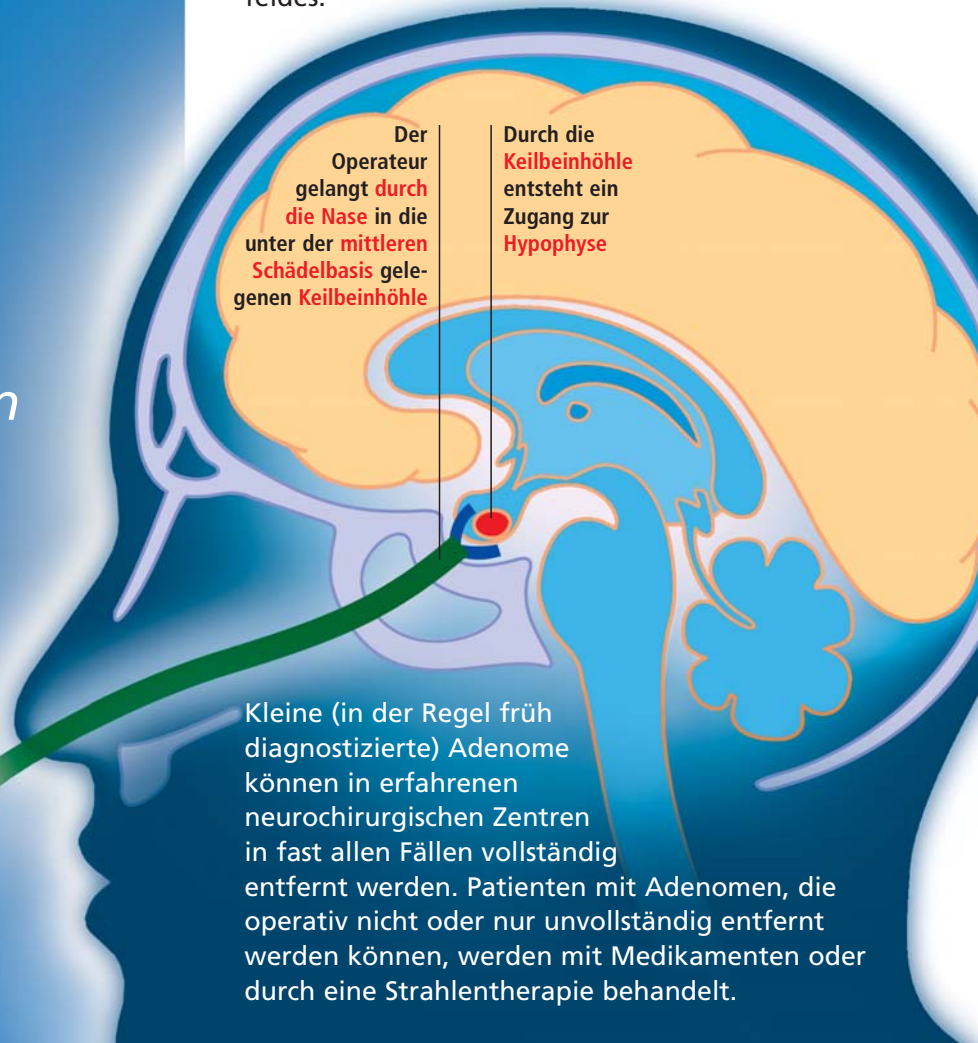
Meist wird die Akromegalie erst sehr spät entdeckt und behandelt. Die späte Diagnose ist vor allem darauf zurückzuführen, dass eigentlich nur die Endokrinologen das Bild der Erkrankung aus eigener Anschauung kennen – aber auch darauf, dass Veränderungen und Beschwerden sich langsam und vom Patienten oft unbemerkt entwickeln. So kommt es häufig zu einer um 8-10 Jahre verzögerten Diagnose und zu einem verspäteten Therapiebeginn.

Für die Behandlung der Akromegalie gibt es 3 verschiedene Möglichkeiten



Die Operation ist die Methode der ersten Wahl, um das Hypophysenadenom so vollständig wie möglich zu entfernen

In den meisten Fällen erfolgt die Operation als sogenannte transphenoidale Operation. Bei diesem mikrochirurgischen Eingriff, bei dem ein Operationsmikroskop benutzt wird, gibt eine Spiegelkombination mit einem speziellen Spülsaugsystem dem Operateur jederzeit ein genaues Bild des Operationsfeldes.



Der Operateur gelangt durch die Nase in die unter der mittleren Schädelbasis gelegenen Keilbeinhöhle

Durch die Keilbeinhöhle entsteht ein Zugang zur Hypophyse

Kleine (in der Regel früh diagnostizierte) Adenome können in erfahrenen neurochirurgischen Zentren in fast allen Fällen vollständig entfernt werden. Patienten mit Adenomen, die operativ nicht oder nur unvollständig entfernt werden können, werden mit Medikamenten oder durch eine Strahlentherapie behandelt.



Die Operation Schritt für Schritt

▶ **Die Information vor der Operation ist wichtig für die schnelle Genesung danach!**

Man weiß heute, dass Patienten, die über ihre Operation gut informiert waren, sich nach dem Eingriff schneller wieder wohl fühlten. Auch vor der Operation wurden diese Patienten weniger von Ängsten und Sorgen belastet.

Falls es in Ihrer Klinik keine besondere Sprechstunde für Informationen vor der Operation gibt, bitten Sie Ihren Neurochirurgen, Sie über Ihre bevorstehende Operation zu informieren. Er wird Ihnen die einzelnen Schritte seines Eingriffes sicher gern so genau wie möglich erklären.

▶ **Medikamentöse Vorbereitung der Operation**

Im Vorfeld der Operation ist in manchen Fällen eine medikamentöse Vorbehandlung mit Somatostatin-Analoga für 3 – 6 Monate angezeigt, über deren Notwendigkeit Ihr Endokrinologe und Ihr Neurochirurg gemeinsam entscheiden. Diese Vorbehandlung dient der Symptomlinderung und einer Verbesserung Ihres Allgemeinzustandes.

▶ **Untersuchungen vor der Operation**

- gründliche Untersuchungen von Herz, Kreislauf und Lunge
- Messung aller Hypophysenhormone, um eine Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion nach der Operation erkennen zu können

▶ **Die Operation erfolgt unter Vollnarkose**

Bei größeren Adenomen kann noch während der Operation eine Überprüfung der Wachstumshormonwerte Auskunft darüber geben, ob eine vollständige Entfernung gelungen ist. So konnten die Ergebnisse bei großen, grundsätzlich operablen Adenomen, denen der kleinen stark angenähert werden.

▶ **Die Nachsorge**

Die transsphenoidale Operation beansprucht den Patienten nicht zu stark. Eine anschließende Intensivbehandlung ist im allgemeinen nicht notwendig. Die meisten Patienten verlassen die Klinik am dritten oder vierten Tag nach der Operation. Nach dem Eingriff werden verschiedene Untersuchungen durchgeführt:

- **Labortests** zur Überprüfung der Hormonproduktion der Hypophyse
- **Tests**, die überprüfen, ob es zu Beeinträchtigungen im direkten Umfeld der Operation, z.B. am Sehnerv, gekommen ist.
- **Eine MRT** zur Bestätigung des Operationserfolges
- **Kontrolluntersuchungen:** zuerst jährlich, später im Abstand von 2 – 3 Jahren

...Möglichkeiten zur Behandlung der Akromegalie



In einigen Fällen ist die Strahlentherapie eine gute Alternative zur Operation

Eine Strahlentherapie wird angewandt, wenn das Hypophysenadenom durch die Operation nicht vollständig entfernt werden konnte – oder wenn der Patient aus unterschiedlichen Gründen nicht operiert werden kann. Heute gibt es verschiedene Möglichkeiten einer Strahlentherapie:

► die klassische, externe Radiotherapie

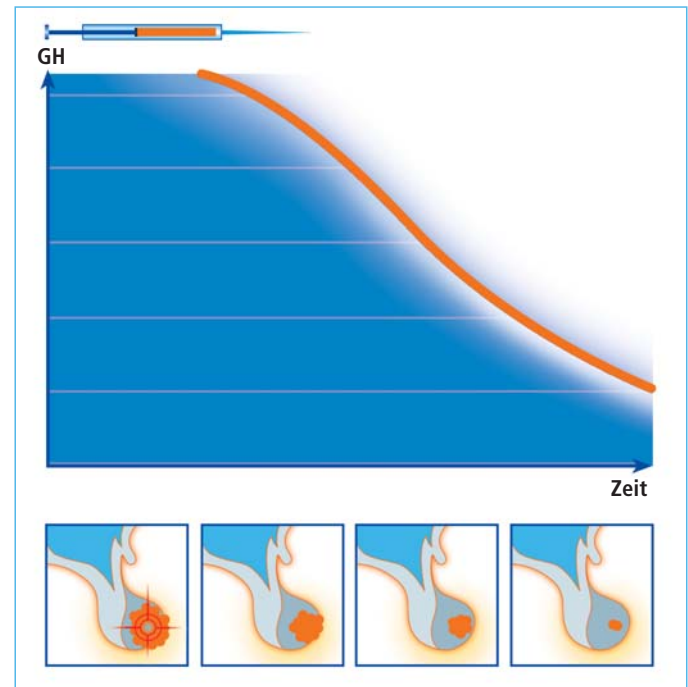
Die Bestrahlung des Adenoms erfolgt hier in vielen Einzelsitzungen über einen Zeitraum von etwa 5 Wochen.

► und die Radiochirurgie

Unter diesem Begriff wurden zwei Techniken entwickelt: Bei der **LINAC-Radiochirurgie** wird das Tumorgewebe mit der elektromagnetischen Energie eines Linearbeschleunigers (LINAC) bestrahlt. Die Strahlenchirurgie mit dem **Gamma-Knife** nutzt Kobalt-60 zur Bestrahlung des Tumors. Bei beiden Techniken ist nur eine einzige Bestrahlung notwendig.

Das Wirkprinzip dieser unterschiedlichen Techniken ist im Grunde immer das gleiche. Die Zellen des Adenoms werden gezielt und präzise bestrahlt. Sie können sich nicht mehr vermehren und sterben langsam ab.

So kommt es dann innerhalb einiger Jahre zum Rückgang der Wachstumshormon-Produktion. Diese Zeit wird durch die medikamentöse Senkung, der vorerst weiterhin erhöhten Spiegel, des Wachstumshormons überbrückt.



3

Die medikamentöse Behandlung der Akromegalie

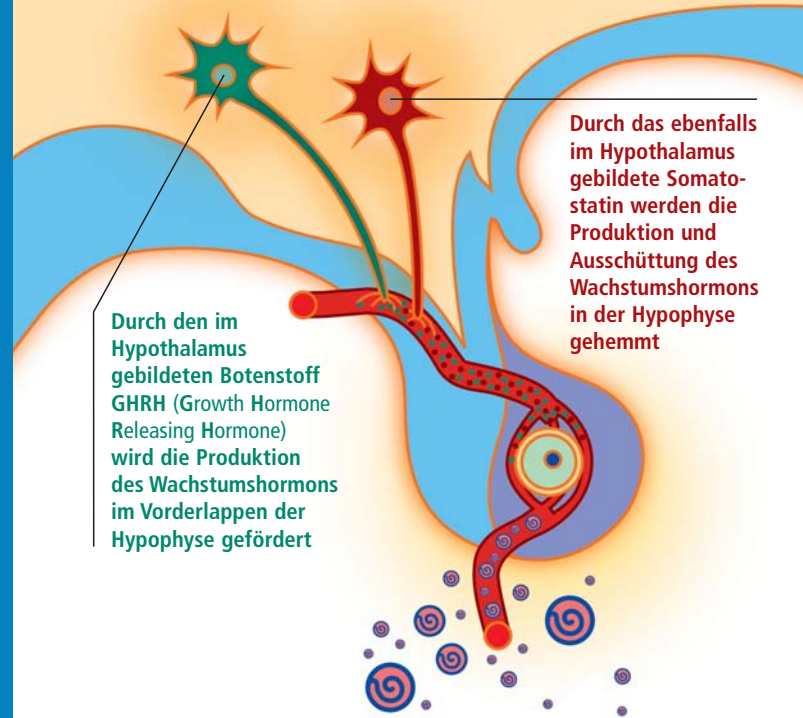


Die Operation ist die Methode der Wahl; trotzdem ist in verschiedenen Fällen eine medikamentöse Therapie angezeigt.

- Vor der Operation kann eine medikamentöse Senkung der erhöhten Wachstumshormon-Produktion sinnvoll sein.
- Bei nicht vollständig zu entfernenden Adenomen muss nach der Operation eine medikamentöse Therapie – möglicherweise auch eine Strahlentherapie erfolgen.
- Nach einer Strahlentherapie muss die Zeit bis zum Verschwinden des Adenoms medikamentös überbrückt werden.

Heute stehen 3 Prinzipien zur Verfügung:

- ▶ **Dopamin-Agonisten** werden seit etwa 50 Jahren eingesetzt. Sie erreichen aber nur in wenigen Fällen eine befriedigende Verminderung des Wachstumshormons und werden heute selten angewandt.



Durch den im Hypothalamus gebildeten Botenstoff GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) wird die Produktion des Wachstumshormons im Vorderlappen der Hypophyse gefördert

Durch das ebenfalls im Hypothalamus gebildete Somatostatin werden die Produktion und Ausschüttung des Wachstumshormons in der Hypophyse gehemmt

- ▶ **Die Somatostatin-Analoga** sind dem **Somatostatin** in ihrer Molekülstruktur sehr ähnlich. Sie hemmen die Produktion des Wachstumshormons im Hypophysentumor und bewirken so eine deutliche und schnelle Rückbildung der Veränderungen und Beschwerden der Akromegalie.
- ▶ **Das Wirkprinzip der Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten** beruht nicht auf einer Hemmung des Wachstumshormons in der Hypophyse. Stattdessen werden die Rezeptoren bestimmter Zellen – vor allem in der Leber – blockiert und somit die Bildung des Wachstumsfaktors IGF-1 verhindert.

Um dies zu erreichen ist eine tägliche Injektion notwendig.

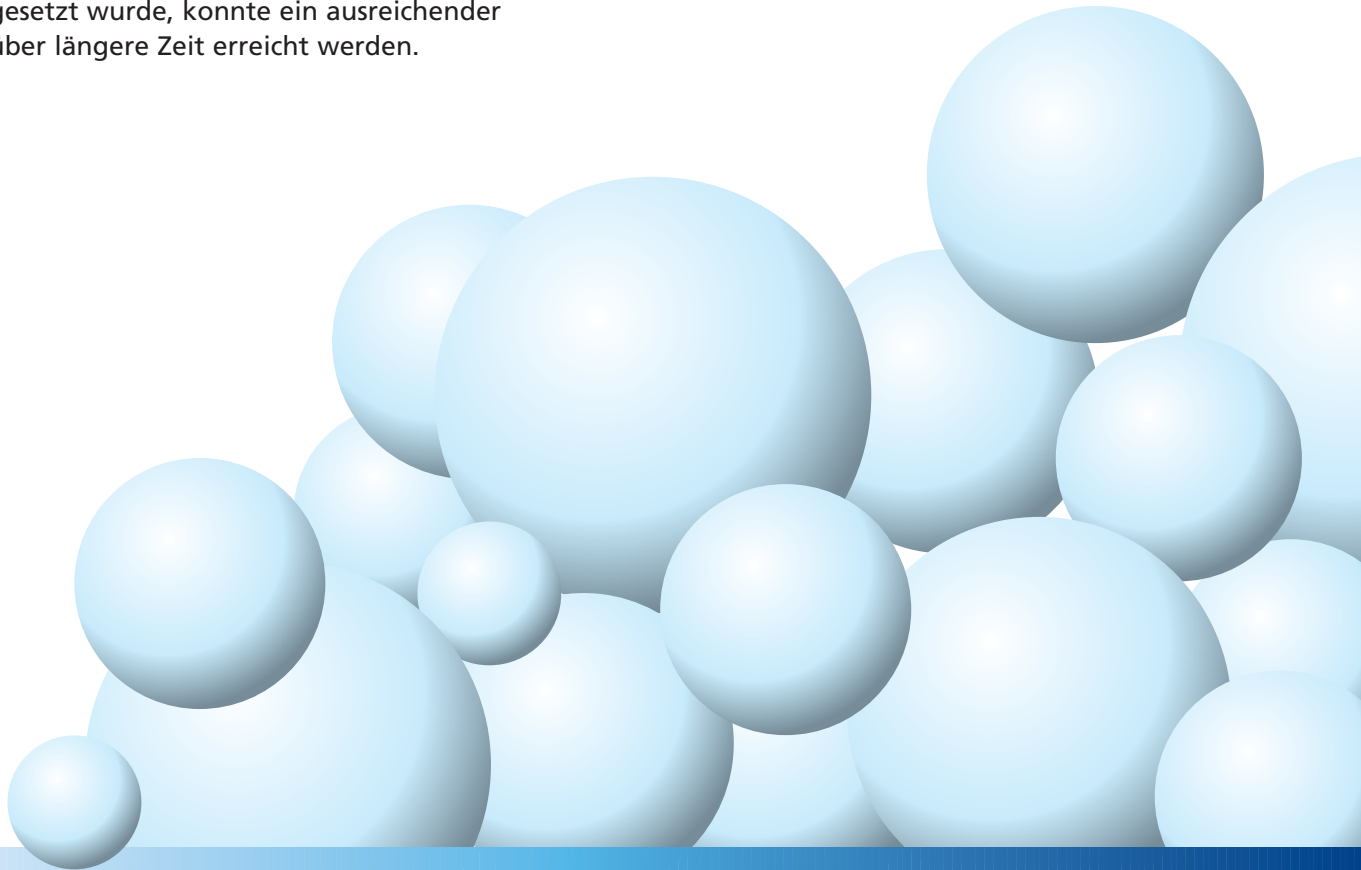
Forschung und Entwicklung...



Zur medikamentösen Behandlung der Akromegalie werden heute vor allem Somatostatin-Analoga in Depotform eingesetzt...

In den 90er Jahren mussten Somatostatin-Analoga noch dreimal täglich injiziert werden. Zur praktischen Verbesserung der Behandlung wurden Depotformen entwickelt, die nur noch alle 14 bis 28 Tage gespritzt werden mussten. Dadurch, dass die in Mikropartikeln verkapselte Wirksubstanz nach der Injektion nur langsam freigesetzt wurde, konnte ein ausreichender Wirkspiegel über längere Zeit erreicht werden.

Dies erleichterte die Durchführung der Therapie deutlich und verbesserte die Lebensqualität der Patienten. Zudem entfiel die Belastung, täglich an die Injektionen zu denken und an die Krankheit erinnert zu werden.



...für die Verbesserung Ihrer Lebensqualität

gel Für eine einfache und effektive Behandlung Ihrer Akromegalie

Ein weiterer wichtiger Fortschritt auf dem Weg zu einer einfachen und effektiven Therapie...

...ist die Entwicklung eines Somatostatin-Analogons in Gel-Form.



Nur 2 Schritte

- ▶ Im Gegensatz zu Depotformen, die Mikropartikel enthalten, muss die Gel-Form für die Injektion nicht mehr aufbereitet werden. Sie kann in einer Fertigspritze sofort angewandt werden.

- ▶ Die Injektion erfolgt direkt und schnell.
- ▶ Die Injektionsmenge ist deutlich geringer und wird am Gesäß nicht in den Muskel, sondern tief unter die Haut gespritzt.
- ▶ Das Somatostatin-Analogon wird aus dem Gel so freigesetzt, dass seine Wirkung über 28 Tage anhält.

Das erste Somatostatin-Analogon in Gel-Form