

Akromegali: nye behandlingsprincipper

Overlæge Jens Otto Lunde Jørgensen,
overlæge Ulla Friis Feldt-Rasmussen,
overlæge Marianne Andersen, overlæge Lars Østergård Kristensen,
professor Peter Laurberg & professor Jørgen Weeke

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling M,
Rigshospitalet, Medicinsk Afdeling,
Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling,
Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og
Aalborg Sygehus, Endokrinologisk Afdeling

Akromegali er en sjælden sygdom forårsaget af en væksthormonproducerende hypofyse tumor. Den typiske patient er 30-50 år, og symptomer og fund omfatter blandt andet vækst af pandeben, underkæbe, hænder, fødder og tunge samt øget svedsekretion og søvnforstyrrelser. På grund af væksthormons insulinantagonistiske effekter forekommer glukoseintolerans og diabetes mellitus med øget hyppighed. En del af væksthormons virkninger medieres via insulinlignende vækstfaktor I (IGF-I) hvis niveau i serum er forhøjet på diagnosetidspunktet. Den biokemiske diagnose stilles på baggrund af serielle målinger af væksthormon i serum og en enkelt måling af serum-IGF-I. Såfremt sygdommen ikke behandles adækvat, er den forbundet med invaliditet og en fordoblet mortalitet på grund af kardiovaskulære komplikationer [1]. I denne artikel beskrives de aktuelle behandlingsmuligheder med særlig vægt på en nyudviklet væksthormonreceptorantagonist.

Kirurgi

Transsfenoidal resektion af hypofysetumoren er førstevalg.

Effekten afhænger af tumorstørrelsen og kirurgens ekspertise, og det anbefales i USA at en hypofysekirurg mindst foretager 20 hypofyseoperationer pr. år [2]. Helbredelse eller tilfredsstillende remission opnås hos 50-60% af patienterne [3]. Alvorlige komplikationer er meget sjældne, og mortaliteten er mindre end 1%.

Medikamentel behandling

Dopaminagonister

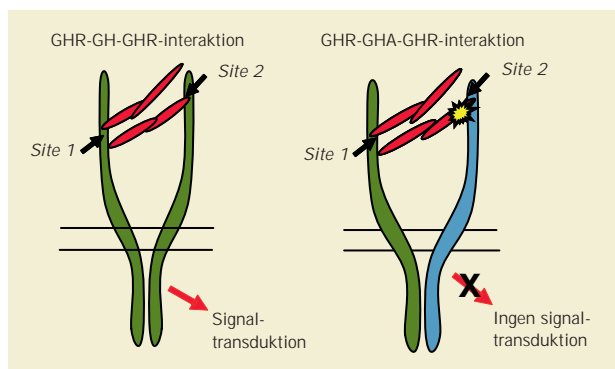
Dopaminagonister bindes til specifikke receptorer på hypofysetumoren, hvorved væksthormonsekretionen hæmmes. Effekten er størst hos de ca. 30% af patienterne, som har et adenom, der samtidig producerer prolaktin, men et acceptabelt biokemisk respons opnås sjældent. Enkelte ukontrollerede undersøgelsesresultater peger på, at cabergolin i kombination med en somatostatinanalog kan have en gunstig effekt på sygdomsaktiviteten hos patienter, som er resistente over for somatostatinanaloger som monoterapi.

Somatostatinanaloger

Somatostatin hæmmer sekretionen af væksthormon og i et vist omfang også hypofysetumorens vækst. Behandling af akromegali med somatostatinanaloger har været anvendt i mere end tyve år. I dag benyttes der hovedsageligt depotpræparater, som administreres subkutant eller intramuskulært hver 2.-4. uge (octreotid og lanreotid). Behandlingen medfører sædvanligvis hurtig symptombedring og sænkning af de cirkulerende niveauer af både væksthormon og IGF-I. Signifikant tumorskrumpning ses hos ca. 30%. Bivirkningerne er beskedne og omfatter diare (10%), flatulens (5%) og mavesmerter (5%). Behandlingen medfører tillige en øget forekomst af galdesten, hvilket sædvanligvis er asymptomatisk og ikke kræver rutinemæssig monitorering. Tilfredsstillende biokemisk kontrol opnås især hos patienter med et relativt lavt væksthormonniveau, overordnet hos ca. 60% [4].

Væksthormonreceptorantagonist

Væksthormonreceptorantagonisten pegvisomant er resultatet af en enkelt forskergruppes undersøgelse af alternative regioner på væksthormonmolekylet af potentiel betydning for dets binding til receptoren [5]. På daværende tidspunkt var et sådant område identificeret, men den eksakte interaktion mellem hormon og receptor var ukendt. Interessen samlede sig om den tredje af molekylets fire α -helices, som var påvist at have en svag vækstfremmende aktivitet. Når denne helix projiceres todimensionalt, danner aminosyrerne en ring, hvor de hydrofile og hydrofobe aminosyrer udgør hver sin adskilte halvdel, en såkaldt amfifil orientering. Tre aminosyrer er imidlertid »fejllacerede«. Forskerne arbejdede ud fra hypo-



Figur 1. Skematisk fremstilling af virkningsmekanismen for pegvisomant. Venstre panel: Naturligt væksthormon (GH) binder sig via to specifikke bindings-sites til væksthormonreceptor (GHR). Den funktionelle dimerisering af GHR fremkalder signaltransduktion. Højre panel: Pegvisomant (GHA) er et modificeret GH-molekyle, hvor binding til site 2 er inaktiveret. GHR-receptoren blokeres uden samtidig signaltransduktion.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tesen om, at en dannelse af en perfekt amfifil α -helix ville resultere i en væksthormonanalogue med øget biologisk aktivitet. Et mutant væksthormongen, som kodede for de relevante aminosyresubstitutioner blev fremstillet og efterfølgende udtrykt i en transgen mus. Musen viste sig imidlertid at blive en fænotypisk dværg med lave cirkulerende IGF-I-niveauer. Ydermere hæmmede det mutante væksthormon binding og biologisk effekt af nativt væksthormon in vitro. Efterfølgende studier viste, at blot en af de tre aminosyrer (glycin-120) var kritisk for denne effekt, og at substitution af glycin-120 med enhver anden aminosyre end alanin ændrede molekylet til en væksthormonantagonist. Forskerne tog straks patent på opdagelsen, men den videnskabelige anerkendelse lod vente på sig. Anerkendelsen kom, da en anden forskergruppe viste, at et væksthormonmolekyle binder sig til to væksthormonreceptorer [6], og at det ene af væksthormons to bindingssteder (site 2) netop er området omkring glycin-120 (Figur 1). I sin kommercielle form (pegvisomant) er molekylet yderligere modificeret med aminosyresubstitutioner ved bindings-site 1 og konjugering af polyethylenglycolmolekyler (pegylering) for at forlænge halveringstiden.

I to større kliniske undersøgelser har man påvist, at pegvisomant er effektiv som medikamentel behandling af akromegali [7, 8], og indikationen er nu godkendt i flere lande inklusive Danmark. Præparatet administreres som en daglig subkutan injektion. Ligevægtsniveauet af serumpegvisomant under en terapeutisk dosering (15 mg/dag) er ca. 6.000 $\mu\text{g/l}$, hvilket er 1.000 gange højere end niveauet af endogent væksthormon [9]. Pegvisomantbehandling synes at kunne normalisere serum IGF-I-niveauet hos næsten alle patienter. Ydermere synes pegvisomant også at bedre patienternes glukosetolerans og insulinfølsomhed, hvilket stemmer overens med væksthormons insulinantagonistiske effekter på glukosemetabolismen.

En sådan effekt ses sjældent under behandling med somatostatinanaloger, hvilket formentlig skyldes, at somatostatin tillige hæmmer insulinsekretionen. Under pegvisomantbehandlingen stiger niveauet af endogent væksthormon [9], formentlig på grund af nedsat feedbackhæmning af tumoren. De kendte bivirkninger er sjældne og omfatter hovedpine og reversibel forhøjelse af levertransaminaser [5]. Under pegvisomantbehandling anbefales derfor regelmæssig magnetisk resonans-skanning af hypofysen og kontrol af leverfunktionen.

En dobbeltblokkade af akromegali med somatostatinanalogue og pegvisomant har i to ikkerandomiserede studier vist sig at være lovende [9, 10]. Der opnås en synergistisk reduktion af IGF-I-niveauet, og på samme tid reduceres tumorproduktionen af væksthormon sammenlignet med pegvisomantbehandling alene, mens glukosetoleransen bedres sammenlignet med ved somatostatinanaloguebehandling alene [9]. Endelig tyder begge studiers resultater på, at en sådan kombinationsbehandling er omkostningseffektiv, idet pegvisomantdosering kan reduceres betragteligt.

Strålebehandling

Fraktioneret, konventionel strålebehandling har været benyttet som primær og sekundær behandling af akromegali. Ulemperne er den langsomt indsættende virkning og den høje risiko for senere udvikling af hypofyseinsufficiens. Der er desuden en lille risiko for beskadigelse af chiasma opticus og udvikling af sekundær malignitet. En øget forekomst af cerebrovaskulær sygdom som følge af strålebehandling af hypofysetumorer er også rapporteret som en mulig bivirkning. Stereotaktisk strålebehandling med en lineær accelerator, givet enten fraktioneret eller som engangsdosis, er også mulig i Danmark og er velegnet til afgrænsede tumorer (<2 cm i diameter) i god afstand til chiasma opticus (>5 mm). Der er formodning om, at denne behandlingsform medfører såvel hurtigere hæmning af væksthormonproduktionen som lavere forekomst af hypofyseinsufficiens. I de fleste lande er der konsensus om, at strålebehandling af akromegali reserveres til de tilfælde, som er resistente over for såvel kirurgi som medicinsk behandling.

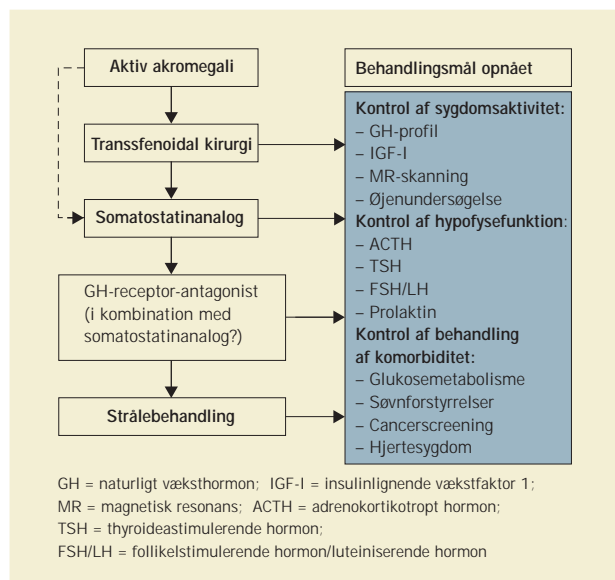
Konklusion

Behandling og kontrol af akromegali er kompleks og fordrer et tværfagligt team på højeste specialniveaue. Der foregår i Danmark et formaliseret samarbejde om dette mellem de fem neuroendokrinologiske centre. Behandlingsmålene omfatter biokemisk remission, kontrol af tumorvækst med bevarelse af den normale hypofysefunktion og synsfunktion, symptomlindring samt reduktion af komorbiditet og dødelighed til et niveau svarende til baggrundsbefolkningens. Samtlige mål kan ikke opnås hos alle patienter, men med de nyeste behandlingstilbud er biokemisk remission, defineret som normalisering af IGF-I-niveauet, en realistisk mulighed hos langt de fleste.

Transsfenoidal adenomresektion er førstevalg. En forudsætning bør være, at behandlingen varetages af dedikerede kirurger, som sikres den nødvendige oplæring og det sufficente antal operationer, som er nødvendigt for at opretholde rutine og ekspertise. Radikal fjernelse er realistisk, hvad angår små tumorer i hypofyselejet, men primær kirurgi anbefales også til større tumorer med henblik på dekompression af chiasma opticus og for at bedre effekten af adjuverende behandling. Maksimalt 60% af patienterne opnår tilfredsstillende effekt af kirurgi som eneste behandling.

Medikamentel behandling bør tilbydes alle patienter, som ikke opnår biokemisk remission efter kirurgi, og er indiceret som primærbehandling, såfremt kirurgi ikke er mulig. Somatostatinanaloger yder symptomlindring hos flertallet af patienterne og tilstrækkelig hæmning af væksthormonsekretionen hos ca. 60%. Desuden opnås tumorskrumpning i varierende grad hos 30%. Behandling med dopaminagonister er i praksis trådt i baggrunden efter fremkomsten af somatostatinanaloger, men den bør overvejes hos de ca. 30%, hvis tumorer tillige producerer prolaktin.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 2. Behandlingsalgoritme for akromegali.

Med fremkomsten af væksthormonreceptorantagonisten pegvisomant er det nu realistisk at opnå en suffi- cient hæmning af væksthormons perifere virkninger hos næsten alle akromegale patienter. Derimod yder pegvisomant ingen hæmning af tumoraktiviteten, teoretisk måske snarere tvært- imod. En mere håndgribelig ulempe ved pegvisomant er be- handlingsprisen, som er mere end det dobbelte af prisen for somatostatinanaloger. Samtidig behandling med en soma- tostatinanalog er ud fra en teoretisk synsvinkel attraktiv, idet hæmning af tumoraktivitet kombineres med effektiv perifer blokade af væksthormons væksthæmning og insulinanta- gonistiske effekter. De præliminære erfaringer støtter dette koncept, og ydermere synes kombinationsbehandling at være omkostningseffektiv ved at nedsætte behovet for pegviso- mant. For nærværende foreslås det, at pegvisomantbehand- ling fortrinsvis gives til patienter, som enten ikke tåler eller ikke responderer på somatostatinanaloger, mens kombina- tionsbehandlingen kun anvendes i udvalgte tilfælde. Stråle- behandling vil være indiceret hos patienter med fortsat syg- domsaktivitet trods kirurgisk og medicinsk behandling. Der henvises i øvrigt til **Figur 2**, som viser den foreslåede algo- ritme for behandling og kontrol, men som det fremgår af artiklen, må behandlingen ofte individualiseres.

Korrespondance: *Jens Otto Lunde Jørgensen*, Medicinsk Afdeling M, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: jolj@dadlnet.dk

Antaget: 19. juni 2006

Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

1. Holdaway IM, Rajasoorya CR, Gamble GD et al. Long term treatment outcome in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:185-92.
2. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10:213-25.

3. Swearingen B, Barker FG, Katznelson et al. Long-term mortality after trans- sphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.
4. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-8.
5. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et al. Growth hormone receptor antag- onists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23:623-46.
6. De Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA. Human growth hormone and extracellu- lar domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 1992;255:306-12.
7. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-7.
8. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acro- megaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;24:358:1754-9.
9. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5627-31.
10. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM et al. Combined therapy with soma- tostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005;365:1644-6.