

Behandling af akromegali på Århus Universitetshospital

En retrospektiv opgørelse fra perioden 1994-2004

Cand.med. Michael Madsen, cand.med. Esben Boll Matthiesen, overlæge Per Løgstrup Poulsen, professor Jørgen Weeke, professor Jens Astrup & overlæge Jens Otto Lunde Jørgensen

Århus Universitetshospital, Medicinsk Afdeling M og Neurokirurgisk Afdeling

Resume

Introduktion: Tilfredsstillende effekt af akromegalibehandlingen, som omfatter operation og medikamentel terapi med somatostatinstatin, opnås hos højst 80%. I lyset af nye behandlingstilbud har vi opgjort resultaterne af gængs behandling.

Materiale og metoder: I et retrospektivt design fulgtes samtlige 41 patienter diagnosticeret med akromegali på Århus Universitetshospital i perioden 1994-2004. Femogtredive patienter blev opereret, hvoraf ti efterfølgende blev behandlet med en somatostatinanalog (SA), mens seks modtog SA som monoterapi. Kriterierne for adækvat behandling var reduktion af laveste væksthormon-koncentration (nadir) til $<0,5 \mu\text{g/l}$ og/eller normalisering af det tilsvarende niveau af insulinlignende væksthormon I (IGF-I).

Resultater: Tilfredsstillende effekt af kirurgi opnåedes hos 56%. Resultatet var bedst for små tumorer ($<10 \text{ mm}$ i diameter), hvor 89% af patienterne blev helbredt. I gruppen, som udelukkende blev opereret, faldt IGF-I-niveauet signifikant fra første til seneste postoperative kontrol. Behandling med SA postoperativt var effektiv hos 40%, mens et tilfredsstillende resultat af SA-monoterapi blev opnået hos 67%. For hele populationen var serum-IGF-I-niveauet lavere hos kvinderne både før og efter behandling.

Konklusion: 1) Behandlingsresultaterne for akromegali i denne undersøgelse lever op til international standard, 2) faldet i IGF-I-niveauet som funktion af tiden efter operation og forskellen i IGF-I-niveauet mellem kvinder og mænd bør indgå i vurderingen af behandlingsresultatet for den enkelte patient og 3) hos 25% af patienterne opnåedes ikke et tilfredsstillende behandlingsresultat, hvilket nødvendiggør nye terapiformer.

Akromegali er en sjælden sygdom forårsaget af overproduktion af væksthormon, oftest på basis af et benignt hypofyseadenom. Diagnosen stilles biokemisk ved påvisning af forhøjede serumniveauer af såvel væksthormon som insulinlignende væksthormon I (IGF-I) hos patienter, der har kliniske symptomer.

Ubehandlet er sygdommen forbundet med øget invaliditet og mortalitet [1]. Den primære behandling er transsfenoidal kirurgi. Alvorlige komplikationer er sjældne, og den operative

mortalitet er meget tæt på nul. På diagnosetidspunktet er hypofysetumoren hos 60-70% vokset uden for hypofyselejset, hvilket kan umuliggøre radikal fjernelse. De publicerede resultater af kirurgi varierer betydeligt, hvilket især afspejler forskelle i de anvendte biokemiske kriterier. Resultaterne er bedst for små intrasellære adenomer [2], men herudover rapporteres kirurgens erfaring som værende en positiv prædikator [3]. Selv under optimale omstændigheder vil kirurgi være enten utilstrækkelig eller ikke mulig hos cirka 40%.

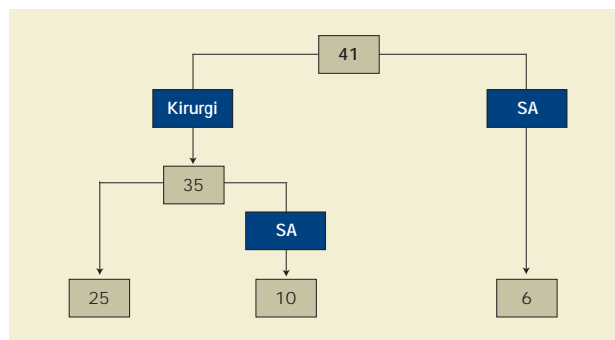
Det er veldokumenteret, at en reduktion af mortaliteten forudsætter en høj grad af biokemisk normalisering [1], hvorfor supplement eller alternativer til kirurgi er nødvendige. Strålebehandling, som tidligere var eneste alternativ, har en langsomt indsættende effekt og medfører ofte hypofyseinsufficiens. Behandling af akromegali med somatostatinanaloger (SA) har været anvendt i næsten 20 år. De seneste ti år har særlige depotpræparater været tilgængelige, hvilket har forbedret complians og muligvis også behandlingseffekten [4]. Selv med denne behandling vil man hos en restgruppe på ca. 20-25% ikke opnå tilstrækkelig sygdomskontrol. Som det seneste skud på stammen er en specifik væksthormonreceptorantagonist godkendt til behandling af akromegali. Resultaterne er lovende, men dens plads i det samlede behandlingstilbud er uafklaret og må blandt andet afhænge af en opdateret viden om resultaterne af eksisterende praksis.

Vi har derfor opgjort resultaterne af behandlingen af akromegali på Århus Universitetshospital de seneste 11 år. Materialet udmærker sig ved, at alle operationer er udført af en kirurg, og at den medicinske behandling udelukkende har omfattet SA i depotform. Sluttelig er der appliceret nye og strikte biokemiske kriterier under standardiserede omstændigheder.

Patienter og metode

I alt fik 41 patienter stillet diagnosen akromegali i perioden 1994-2004. Starttidspunktet 1994 blev valgt, idet alle væksthormon (GH)-analyser fra og med det tidspunkt udførtes med en og samme metode. Fra journalerne blev der indsamlet data om køn, alder og symptomvarighed på diagnosetidspunktet. Tillige blev følgende kategoriske symptomer (ja/nej) optalt på diagnosetidspunktet: 1) rygsmerte, 2) vækst af enten ansigtsskelet, hænder eller fødder, 3) øget svedtendens, 4) karpaltunnelsyndrom og 5) snorken eller søvnapnø. Ud fra magnetisk resonans (MR)-skanningsresultater blev patienterne kategoriseret efter tumorstørrelse som mikroadenom

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Diagram over patientforløb for hele populationen (n = 41) i forhold til modtaget behandling. SA = somatostatinanalogbehandling.

(diameter < 10 mm), makroadenom (diameter > 10 mm) eller ingen sikker tumor. For hver patient indsamledes tre sæt sammenhørende værdier af IGF-I- og væksthormonprofiler: på diagnosetidspunktet, 3-6 måneder efter primær behandling og ved seneste behandlingskontrol. For den patientgruppe, der efter primær kirurgi modtog adjuverende medicinsk suppression, blev der herudover indsamlet IGF-I-værdier og væksthormonprofiler efter 3-6 måneders medicinsk behandling. Hver profil består af syv serielle væksthormonmålinger med en times intervaller fra klokken otte om morgenen. Første værdi er fastende, hvorefter patienterne får serveret standardiserede måltider klokken otte og klokken 12. Væksthormonanalyserne blev udført med et ultrasensitivt immunoassay med to monoklonale antistoffer. Patienternes GH-status blev bedømt ud fra laveste værdi i en given serie (GH-nadir). Som skæringsværdi for acceptabelt GH-nadir anvendtes såvel 5 µg/l som 0,5 µg/l. Førstnævnte værdi (5 µg/l) anvendes fortsat, om end i aftagende omfang, idet værdien er baseret på ældre analysemetoder. Skæringsværdien på 0,5 µg/l er baseret på afdelingens eget normalmateriale (n = 20), hvor højeste GH-nadirværdi var 0,47 µg/l [5]. IGF-I i serum blev analyseret med et sensitivt *time-resolved* immunofluorometrisk assay (TR-IFMAs) med monoklonale antistoffer mod IGF-I. Efter som serum-IGF-I-koncentrationen falder med alderen hos voksne blev den enkelte IGF-I-værdi tillige beregnet som en standarddeviationscore (SDS) ud fra et eksisterende, aldersopdelt normalmateriale. Definitionen på et acceptabelt IGF-I-niveau efter behandling var < 2 SDS.

Statistik

Materialet er testet for normalfordeling med Kurtosis test. Forskelle mellem grupper blev undersøgt med uparret t-test (normalfordelte data) eller Mann-Whitney *rank sum test* (ikke-normalfordelte data). Behandlingseffekt blev undersøgt med enten parret t-test (normalfordelte data) eller Wilcoxon *signed rank test* (ikkenormalfordelte data). Undersøgelse for kønsforskel med hensyn til opnåelse af tilfredsstillende effekt af kirurgi blev testet ved χ^2 -test. Resultaterne er angivet som middel \pm SEM. $p < 0,05$ blev anset for at være statistisk signifikant.

Resultater

I alt 41 patienter (21 kvinder og 20 mænd) fik stillet diagnosen akromegali. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet var 47 ± 2 år (spændvidde: 27-69 år (kvinder) og 26-69 år (mænd)), og symptomerne debuterede fem \pm 1 år forinden. På diagnosetidspunktet havde patienterne $2,4 \pm 0,2$ symptomer. Nadirvæksthormonværdien var $15,80 \pm 3,61$ µg/l, og det tilsvarende serum-IGF-I-niveau var 823 ± 45 µg/l (SDS $18,0 \pm 1,3$). MR-skanning blev udført på 39 patienter og viste et makroadenom hos 67%, et mikroadenom hos 28% og ingen sikker abnormitet hos resten. Der var ingen kønsforskel med hensyn til alder, symptomatologi, GH-nadir eller tumorstørrelse. Derimod var IGF-I-niveauet signifikant lavere hos kvinderne (710 µg/l vs. 936 µg/l ($p = 0,01$); IGF-I_{SDS}: 14,6 vs. 21,5 ($p = 0,01$)). Femogtredive patienter modtog transsfenoidal kirurgi primært (Figur 1). Fire af disse patienter blev opereret mere end en gang. Ti patienter (29%) blev efter primær kirurgi behandlet med SA, mens seks patienter blev behandlet primært med SA (Figur 1). Som forventet afhang resultatet af de biokemiske kriterier for helbredelse. Ved anvendelse af en skæringsværdi på 5 µg/l for nadir-GH blev 97% helbredt ved primær kirurgi (Tabel 1), og ved seneste kontrol havde samtlige patienter et nadirvæksthormonniveau under 5 µg/l. Ved anvendelsen af en skæringsværdi på 0,5 µg/l opnåede 56% kirurgisk helbredelse. Som forventet var resultatet af kirurgi bedre ved mikroadenomer, hvor helbredelse blev opnået hos 89%, mens det tilsvarende tal for makroadenomer var 46%. Forekomsten af diskordante værdier for IGF-I og nadirvæksthormon efter primær kirurgi er vist i Figur 2. Det bemærkes, at 8 ud af 18 patienter med et nadirvæksthormon < 0,5 µg/l havde forhøjet IGF-I, hvorimod ingen ud af ti patienter med normalt IGF-I udviste et nadirvæksthormon > 0,5 µg/l.

Serum IGF-I-niveauet hos de patienter, som udelukkende blev opererede, faldt signifikant fra den første postoperative måling sammenlignet med niveauet ved den seneste kontrol (268 ± 24 µg/l (SDS: $3,6 \pm 0,6$) vs. 186 ± 18 µg/l (SDS: $1,6 \pm 0,4$), ($p < 0,0001$)), hvorimod de tilsvarende nadir GH-værdier forblev uændrede ($0,52 \pm 0,16$ µg/l vs. $0,35 \pm 0,08$ µg/l, ($p = 0,4$))

Tabel 1. Helbredelsesprocenter (absolutte tal i parentes) for akromegale patienter.

Definition af helbredelse	Kirurgi alene ^a n = 32	Kirurgi og SA n = 10	SA alene n = 6
1. Væksthormon < 5 µg/l	97 (31)	100 (10)	100 (6)
2. Væksthormon < 0,5 µg/l	56 (18)	10 (1)	50 (3)
3. Insulinlignende væksthormon-IGF-I _{SDS} < 2	41 (13)	40 (4)	17 (1)
2. eller 3.	56 (18)	40 (4)	67 (4)
2. og 3.	31 (10)	10 (1)	0 (0)

SA = somatostatinanalog.

a) Af tekniske grunde indgik kun 32 ud af 35 opererede patienter i beregningen af helbredelse efter kirurgi svarende til første postoperative kontrol.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

(Figur 3). Der forløb $4,3 \pm 0,6$ år mellem første og sidste postoperative værdi.

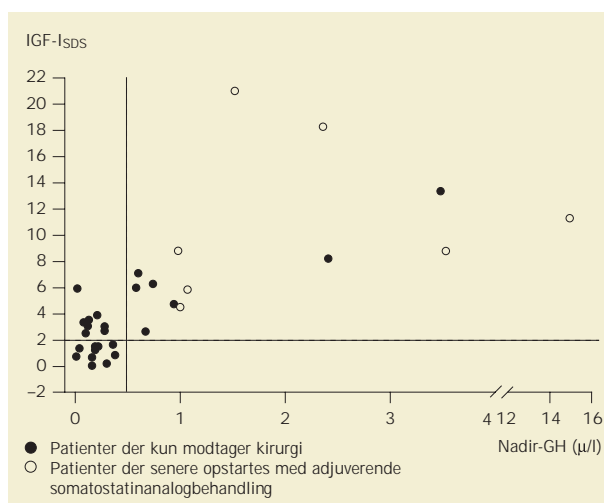
Adjuverende SA-behandling efter kirurgi ($n = 10$) resulterede i normalisering af enten IGF-I (SDS < 2) eller nadir-GH (< $0,5 \mu\text{g/l}$) hos 40% (Tabel 1), mens en patient opnåede en normalisering af begge parametre. Af de seks patienter, der fik primær SA-behandling, blev fire saneret bedømt på enten IGF-I eller væksthormon, mens ingen opnåede normalisering af begge parametre. Hos denne gruppe var IGF-I-niveauet ved seneste kontrol reduceret med 79% ($p = 0,02$), mens det tilsvarende GH-nadirniveau faldt med 76% ($p = 0,13$). Såfremt data samles fra alle patienter, som modtog behandling med SA ($n = 16$), kunne der registreres et signifikant fald i såvel nadir-GH som IGF-I ved seneste kontrol sammenlignet med niveauerne før start på medicinsk behandling (GH-nadir: $3,06 \pm 1,08 \mu\text{g/l}$ vs. $0,99 \pm 0,19 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,04$); IGF-I: $617 \pm 64 \mu\text{g/l}$ vs. $289 \pm 40 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$)). Derimod faldt niveauerne ikke yderligere under fortsat behandling med SA (Figur 3).

Alderen hos de patienter, hos hvem der blev opnået tilfredsstillende effekt af kirurgi, var højere ($p = 0,01$) og nadir-GH-niveauet på diagnosetidspunktet lavere ($p = 0,02$) end hos de patienter, hos hvem der ikke blev opnået tilfredsstillende effekt af kirurgi, mens der ingen relation var til hverken køn, symptomer eller IGF-I ved diagnosen. I den samlede population forblev IGF-I-niveauet højere hos kvinder end hos mænd ved den seneste måling ($187 \pm 22 \mu\text{g/l}$ vs. $245 \pm 29 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,03$); IGF- I_{SDS} : $1,7 \pm 0,6$ vs. $3,1 \pm 0,8$ ($p = 0,06$)).

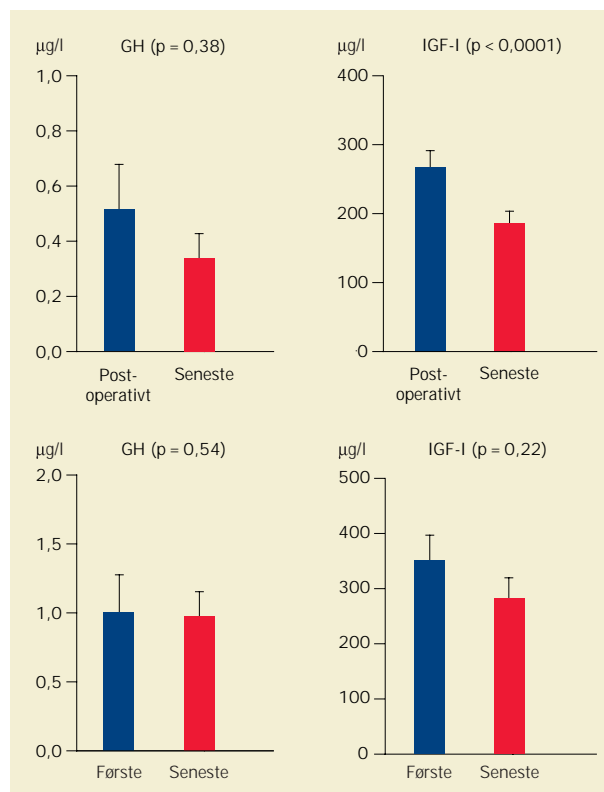
Diskussion

Vores undersøgelse er udført retrospektivt og omfatter alle patienter, som fik diagnosticeret og behandlet akromegali over en periode på 11 år på et universitetshospital. Samtlige patienter gennemgik en ensartet endokrinologisk udredning og behandling, og alle operationer blev udført af en og samme kirurg. Som forventet afhang behandlingsresultatet af de biokemiske definitioner. Vi konkluderer, at det lever op til international standard. Foreneligt hermed opnåede en betydelig restgruppe af patienterne ikke et fuldt tilfredsstillende behandlingsresultat.

Vores fund vedrørende incidens, patienternes alder og fordeling med hensyn til køn og tumorstørrelse stemmer også overens med resultaterne af udenlandske undersøgelser og muliggør en sammenligning af resultater. Der er ikke global konsensus om de biokemiske kriterier for diagnostik og behandlingssucces, men der er enighed om, at den »klassiske« skæringsværdi for nadir-GH på $5 \mu\text{g/l}$ efter behandling er for højt. I en nyligt publiceret undersøgelse blev der foreslået en skæringsværdi på $0,3 \mu\text{g/l}$ baseret på et normalmateriale og anvendelse af et moderne *assay* [6], hvilket vi anser for at være sammenligneligt med vores skæringsværdi på $0,5 \mu\text{g/l}$. Det skal understreges, at de biokemiske kriterier for helbredelse eller snarere acceptabel sygdomskontrol i denne opgørelse er appliceret retrospektivt, og at andre faktorer såsom symp-



Figur 2. Samhørende værdier for nadir-GH og IGF-I udtrykt som standarddeviationscore (SDS) målt ved første postoperative kontrol. Af tekniske grunde indgik der kun 32 ud af 35 postoperative værdier. GH = væksthormon; IGF = insulinlignende vækstoffaktor.



Figur 3. Middel \pm standard error of the mean-niveauer for nadir-væksthormon (venstre panel) og IGF-I (højre panel) ved første kontrol efter påbegyndt behandling vs. seneste måling (seneste). Øverste panel omfatter patienter, som udelukkende blev opereret. Nederste panel samtlige patienter i somatostatinanalogbehandling. GH = væksthormon; IGF = insulinlignende vækstoffaktor.

tomlindring og vurdering af kompliance er indgået i den kliniske beslutningsproces vedrørende behandling.

For alle praktiske formål vil serum IGF-I-niveauet være forhøjet ved ubehandlet akromegali, men der er ikke enighed

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

om den prognostiske betydning af IGF-I hos de behandlede patienter. De fleste epidemiologiske undersøgelser om sammenhængen mellem sygdomsaktivitet og mortalitet hos akromegale efter behandling er baseret på GH-målinger [1]. Diskordans mellem samhørende målinger af GH og IGF-I efter behandling er tidligere rapporteret [6]. I vores materiale bestod diskordansen udelukkende i forhøjede IGF-I-niveauer trods »normalt« GH efter operation hos de patienter, som udelukkende modtog kirurgisk behandling (Figur 2). I den forbindelse er det interessant, at de postoperative IGF-I-niveauer hos denne gruppe faldt signifikant som funktion af tiden (Figur 3). Faktisk resulterede dette fald i, at fire patienter med forhøjet IGF-I ved første postoperative kontrol opnåede en normalisering af IGF-I-niveauet ved den seneste måling. Det er kendt, at serum IGF-I-niveauet hos udvoksede individer gradvist falder med alderen, men vores observation forblev signifikant efter alderskorrektion. Det er også interessant, at IGF-I-niveauet var højere hos mænd end hos kvinder såvel før som efter behandling, eftersom der hos raske voksne ikke er kønsforskelle i IGF-I-niveauet. Det er velkendt, at østradiol hæmmer den hepatiske IGF-I-produktion, hvilket hos raske præmenopausale kvinder kompenseres ved en stigning i GH-sekretionen.

Vi registrerede desuden en tendens til, at behandling med SA medførte en relativt større hæmning af IGF-I-niveauet end det tilsvarende nadirvæksthormon. Der er eksperimentel evidens for, at somatostatin kan hæmme IGF-I-produktionen via perifere mekanismer, som er uafhængige af den hæmmende effekt på GH-sekretionen [7], hvilket teoretisk kan forklare vores fund vedrørende patienterne i SA-behandling. Derimod har vi ingen umiddelbar forklaring på det fortsatte fald i IGF-I efter kirurgi. En analytisk variation synes ikke at være sandsynlig, eftersom målemetoden, inklusive brug af interne kontroller, var den samme. Sammenholdt med den observerede kønsforskel i IGF-I-niveauet hos patienterne er det tydeligvis vanskeligt at fastlægge enkle retningslinjer for definition af vellykket behandling.

Ud over lokalisering og størrelse af tumorerne er det rapporteret, at kirurgisk ekspertise er af betydning for det operative resultat [8]. Det har medført anbefaling af centraliseret behandling [3]. I Danmark udføres der ca. 100 hypofyseoperationer pr. år fordelt på fem centre og utvivlsomt af mere end fem kirurger. Det kan således diskuteres, hvorvidt behandlingen herhjemme burde centraliseres yderligere, men omvendt er vores resultater fuldt på højde med udenlandske ditto.

Vores opgørelse viser i overensstemmelse med litteraturen, at ca. 25% af patienterne ikke opnår tilstrækkelig effekt af hverken kirurgi eller SA. Effekten af sidstnævnte beror på hæmning af væksthormonproduktionen via binding til funktionelle somatostatinreceptorer på hypofysetumoren. Som en tillægsgevinst opnås der betydende tumorskrumpning hos ca. 30% [9]. Eftersom somatostatin også hæmmer sekretionen af insulin, kan der hos enkelte patienter forekomme en forvær-

ring af glukosetoleransen. Sidstnævnte skal ses i lyset af, at GH i sig selv nedsætter insulinfølsomheden. Der er således plads til alternative behandlingsmetoder såsom pegvisomant. Pegvisomant er et modificeret GH-molekyle, som bindes til og inaktiverer GH-receptorer i samtlige væv [8]. Behandlingen er kostbar og indtil videre reserveret til patienter, som ikke responderer adækvat på gængs behandling. Præliminære data tyder på, at samtidig behandling med SA og pegvisomant kan blive et nyttigt alternativ, idet den kombinerer suppression af tumoraktivitet med perifer blokade af væksthormons virkninger [10]. Tilsyneladende kan denne effekt opnås med en relativt lille pegvisomantdose [11], således at kombinationsbehandlingen kan vise sig at være udgiftsneutral. Men der er oplagt behov for kontrollerede undersøgelser.

Vi konkluderer, at resultaterne af behandling af akromegali med kirurgi og SA i et dansk materiale lever op til international standard. Samtidig illustrerer undersøgelsen vanskeligheden ved at definere og anvende forenklede biokemiske kriterier for behandlingseffekt. Som forventet opnår en restgruppe på ca. 25% ikke et tilfredsstillende behandlingsresultat, hvilket understreger behovet for nye behandlingsformer.

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

Antaget: 14. juli 2006

Interessekonflikter: 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. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.
3. AACE Acromegaly Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10:213-25.
4. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465-73.
5. Conceicao FL, Fisker S, Christiansen JS et al. Biochemical definitions of disease activity in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:98-103.
6. Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:171-84.
7. Murray RD, Kim K, Ren SG et al. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest* 2004;114:349-56.
8. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23:623-46.
9. Melmed S, Sternberg R, Cook D et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4405-10.
10. Jørgensen 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.
11. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005;365:1644-6.