

Pegvisomant, ein Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonist, in der Therapie der Akromegalie

Eine Akromegalie wird fast immer durch Wachstumshormon (Growth hormone = GH) sezernierende Makroadenome (> 1 cm Durchmesser) der Hypophyse verursacht. Die Therapie ist schwierig. Nur etwa 50% der Patienten werden durch die Hypophysenoperation geheilt. Da die nicht geheilten Patienten eine schlechte "Lebensqualität" und eine verkürzte Lebenserwartung haben, werden sie in der Regel durch Bestrahlung des Resttumors der Hypophyse und/oder durch die dauerhafte Behandlung mit sehr teuren Somatostatin-Analoga (z.B. Octreotid, auch als Depot-Injektion) behandelt. Hypophysenbestrahlung führt aber oft zur Hypophyseninsuffizienz mit der Notwendigkeit, Kortisol, Thyroxin und Sexualhormone zu substituieren.

Vor einiger Zeit wurden erste Therapiestudien mit einem von einer US-amerikanischen Firma entwickelten GH-Analogen, das mit Polyethylenglykol substituiert (pegyliert) ist, veröffentlicht (1). Die Substanz Pegvisomant antagonisiert GH an seinem Rezeptor, besonders in der Leber. Dadurch sinkt die Konzentration des durch GH induzierten sekundären Wachstumsfaktors, des Insulin-like growth factor I (IGF I), der bei Akromegalie erhöht ist. Da IGF I wiederum per "feedback" hypophysäres GH hemmt, steigt unter der Therapie mit Pegvisomant der GH-Spiegel bei Akromegalen weiter an. Es wurde befürchtet, daß unter dieser Therapie auch die Hypophysentumore größer werden könnten.

Im Lancet wurde jetzt eine Multicenterstudie veröffentlicht (2), in der über die Behandlung von 152 Patienten mit Akromegalie für bis zu 18 Monate mit Pegvisomant (initial 10 mg/d, bis zu einer maximalen titrierten Tagesdosis von 40 mg s.c.) berichtet wurde. Hinsichtlich der Abnahme der lästigen Symptome dieser Erkrankung, besonders der Weichteilschwellungen, finden sich wenige Angaben in der Arbeit. Gemessen am Abfall der IGF-I-Konzentration im Plasma, am Abfall des Blutzuckers und der Plasma-Insulinkonzentration (Akromegale sind Insulin-resistent) war die Therapie bei über 90% erfolgreich. Bei zwei Patienten wurde wegen Vergrößerung des Hypophysentumors eine Intervention notwendig, jedoch änderte sich bis zu 18 Monaten Therapie das mit MRT gemessene mittlere Hypophysentumor-Volumen bei der Gesamtheit der Patienten nicht. Die Behandlung war insgesamt relativ gut verträglich. Vermutlich wird das Medikament, wenn vermarktet, ähnlich wie Somatostatin-Analoga, sehr teuer werden. In einigen Fällen wird man aber um seinen Einsatz im Interesse des Patienten nicht herunkommen.

In einem begleitenden Editorial von K.K.Y. Ho aus Australien (3) wird der Artikel kommentiert. Als generelles therapeutisches Vorgehen bei neu diagnostizierter Akromegalie wird folgendes Procedere empfohlen: Falls keine Kontraindikationen bestehen, sollte der Tumor durch einen spezialisierten Neurochirurgen operiert werden. Bei weiter aktiver Erkrankung sollte eine Radiotherapie oder eine Langzeittherapie mit Dopaminagonisten, z.B. Bromocriptin (selten erfolgreich), oder mit

Somatostatin-Analoga erfolgen. Falls letztere unzureichend wirken: Pegvisomant. Durch erhöhte Aufmerksamkeit der Hausärzte sollte die Diagnose Akromegalie möglichst früh gestellt werden. Es ist erstaunlich, wie lange die charakteristischen Veränderungen im Gesicht und an den Händen übersehen werden. Je kleiner der Tumor bei Erstdiagnose ist, um so größer ist die Heilungschance durch die Hypophysenoperation.

Fazit: Pegvisomant, ein neuer Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonist, korrigiert die erhöhten Plasmakonzentrationen von IGF I (dem eigentlichen Wachstumsfaktor) bei Akromegalie mit großer Zuverlässigkeit. In der Therapie bleibt es aber zunächst ein Reservemedikament hinter Operation, Bestrahlung der Hypophyse und Somatostatin-Analoga.

Literatur

1. Trainer, P.J., et al.: N. Engl. J. Med. [2000, 342, 1171](#).
2. van der Lely, A.J., et al.: Lancet [2001, 358, 1754](#).
3. Ho, K.K.Y.: Lancet [2001, 358, 1743](#).