

## **Protokoll der Herbstsitzung 2015 der AG Hypophyse und Hypophysentumore der DGE am 19.11.2015 in München**

### **Begrüßung**

Der Sprecher der AG bedankt sich bei den Sponsoren für die Unterstützung der Veranstaltung.

Die Aktivitäten der AG Hypophyse im vergangenen Jahr werden vorgestellt:

Aus der Multizenterstudie der AG zur Hypophysitis sind zwei Publikationen hervorgegangen, die 2015 hochrangig im „J Clin Endocrinol Metabol“ publiziert wurden. Durch solche gemeinsame Projekte wird die AG Hypophyse international wahrgenommen. Der Sprecher der AG wurde beispielsweise von der finnischen Gesellschaft für Endokrinologie zu deren Jahrestagung 2016 eingeladen, um über unsere Studie zu berichten.

Aus dem Hypophysentumorregister ist die Studie „Histological criteria for atypical pituitary adenomas – data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications“ unter Federführung von Rolf Buslei hervorgegangen, die jetzt ganz aktuell in „Acta neuropathol commun“ erschienen ist.

Das gemeinsame Projekt „Klinische Bedeutung der aktuellen WHO-Klassifikation von Hypophysenadenomen“ der AG mündete in 2 Manuskripte, die unmittelbar vor der Einreichung stehen. Das erste Manuskript bezieht Stellung zur klinischen Bedeutung bisheriger Parameter der WHO-Klassifikation. Das zweite Manuskript beschäftigt sich mit neuen Parametern, deren Relevanz und dem Grad der Empfehlung für eine zukünftige WHO-Klassifikation.

Der Fragebogen der gemeinsamen Umfrage der Sektion Nebenniere und der AG Hypophyse zu Diagnostik, Substitution und Schulung bei sekundärer NNR-Insuffizienz wurde über den Email Verteiler der DGE und der AG Hypophyse zirkuliert. Bislang fand sich nur ein Rücklauf von 47 ausgefüllten Bögen. Es wird nochmals aufgerufen, sich an dieser wichtigen Befragung zu beteiligen. Nach Analyse der derzeitigen Praktiken und Behandlungsgewohnheiten sollen daraus Empfehlungen abgeleitet werden. Dank an diejenigen, die den Fragebogen schon ausgefüllt haben.

### **Wachstumshormonsubstitution**

Der erste Themenkomplex beschäftigte sich mit der Wachstumshormon-Substitution.

Frau Ch. Dimopoulou stellt den GET Score vor, mit dem nach der klinischen Relevanz gewichtete Parameter des Wachstumshormonmangels erfasst werden. Psychische und somatische Parameter wurden je mit 50% gewichtet. Mit dem GET Score sollen die klinischen Auswirkungen des GH-Mangels objektiv erfasst werden. Der GET Score wurde in einer Multizenterstudie unter Federführung von P. Kann evaluiert. Eine Besserung des GET Scores unter Wachstumshormonsubstitution konnte gezeigt werden. Das Projekt wurde von Novo Nordisk gesponsort.

H. Schneider stellt einen Score für das klinische Ansprechen der Wachstumshormon-Substitution vor, der anhand der Daten von 3612 Patienten aus der KIMS-Datenbank entwickelt wurde. Es wurden die für das Ansprechen der GH-Substitution bekannten und standardmäßig verfügbaren Parameter herangezogen. Es wurden Prädiktoren für das Ansprechen der GH-Substitution untersucht. Die Besserung des erzielten Scores nach 6 Monaten ist prädiktiv für den Benefit der Therapie nach 2 Jahren. Der Score kann für das Ansprechen der Therapie in der klinischen Praxis und im Rahmen von Studien herangezogen werden.

Die Scores stellen einen Fortschritt dar, um Therapieentscheidungen auf einer objektiven Datenbasis zu treffen. Die spontane Befragung ergibt jedoch, dass die meisten Mitglieder der AG Hypophyse ihre Entscheidung zur GH-Substitution nicht anhand eines Scores treffen würden. Meist ist die Indikationsstellung zur GH-Substitution eine individualisierte Entscheidung.

Eine Umfrage zu den Praktiken der GH-Substitution wird thematisiert, soll jedoch aktuell noch nicht durchgeführt werden.

## **Hypophysentumor-Register HTR**

### *Aktueller Stand der Einsendungen:*

W. Saeger stellt den aktuellen Stand der Untersuchungszahlen vor. Diese waren 2013 durch den Wegfall der Erlanger Fälle von 697 in 2012 auf 358 in 2013 deutlich zurückgegangen. In 2014 hat die Zahl der Einsendungen wieder zugenommen: Von 358 in 2013 auf 376 in 2014. In 2015 ist mit einer noch stärkeren Steigerung zu rechnen: von 376 auf circa 510 (Stand am 16.11.2015: 467).

### *Zukünftige Struktur des Registers:*

In der Herbstsitzung 2014 in Leipzig wurde von mehreren Mitgliedern der AG die Frage zur Zukunft des HTR gestellt. Anlass war zum einen die finanzielle Schieflage, die 2012 durch den Wegfall von Sponsorgeldern entstanden war. Zum Anderen hatte Erlangen die Zusendung ihrer Fälle nach dem Wechsel von W. Saeger vom Marienkrankenhaus ans UKE eingestellt, da Bedenken hinsichtlich der Eigentumsverhältnisse des HTR und der Verwendung der Daten und Präparate durch Dritte aufgekommen waren.

Mittlerweile hat ein klärendes Gespräch zwischen W. Saeger und M. Buchfelder stattgefunden. Der neue Vorstand der AG Hypophyse hat es sich zur Aufgabe gemacht, die zukünftige Struktur des HTR zusammen mit W. Saeger zu definieren und der AG Hypophyse vorzustellen. W. Saeger stellt die Ergebnisse der stattgefundenen Gespräche vor. Die aus 21 Punkten bestehende Stellungnahme wird als anhand zum Protokoll an Sie versandt. Die Befragung der anwesenden Mitglieder ergibt:

- Die überwiegende Mehrzahl der Mitglieder wünscht, dass die Struktur des HTR in einem Statut oder in einer Geschäftsordnung festgehalten wird, und transparent auf der Homepage der DGE –AG Hypophyse hinterlegt wird.
- Die überwiegende Mehrzahl der Mitglieder bevorzugt, dass die Leitung des HTR personenbezogen und nicht Institutions-bezogen definiert wird.

Das HTR soll zukünftig durch 2 gleichberechtigte Leiter – W. Saeger Hamburg und R. Buslei Erlangen – geführt werden. Die finanzielle Situation des HTR ist aktuell wieder solide.

Größere Zentren (Essen, Erfurt) signalisieren Interesse, sich am HTR zu beteiligen und schlagen eine differenziertere Dateneingabe einschließlich klinischer Daten für zukünftige Studien vor. Hierfür müssten jedoch erst die Aspekte von Ethik und Datenschutz geklärt werden.

## **Somatostatin-Rezeptoren bei Cushing-Adenomen**

U. Knappe berichtet über 5 eigene Fälle mit ektopter Lokalisation eines ACTH-sezernierenden Hypophysenadenoms. Das Adenom konnte in einem Fall durch Ga-Dotatate PET-CT, welches eine hohe Affinität zum SSR2 aufweist, nachgewiesen werden. Daraus hervorgehend stellt U. Knappe 2 Punkte zur Diskussion:

### *1. Sollte die AG Hypophyse in einer multizentrisch angelegten Studie das SSR Profil von ACTH-sezernierenden Adenomen untersuchen?*

In der Diskussion wird angemerkt, dass man diese Analyse an den Fällen des HTR durchführen könnte. Zunächst soll geklärt werden, wie sich die Datenlage in der Literatur darstellt und davon abhängig entschieden werden, ob das Projekt lohnenswert ist.

### *2. Besteht Interesse an einer multizentrischen Studie mit präoperativem PET-CT bei ACTH-Adenomen zur Identifikation von ektopten Adenomen?*

C. Schöfl schlägt vor, die Studie aus Kostengründen und wegen der Seltenheit ektopter Adenome auf Patienten mit erfolgloser Hypophysenoperation zu beschränken. J. Honegger schlägt vor, die PET-CT (oder PET-MRT) Studie bei allen Fällen mit MRT-negativem M. Cushing durchzuführen. Allerdings könnte bei Verwendung von Ga-Dotate das Signal durch den Uptake der Hypophyse verschleiert

werden. Die Durchführung einer multizentrischen präoperativen PET-Studie wird sehr positiv bewertet. Die Vorgehensweise soll in kleinem Kreise der interessierten Zentren besprochen werden.

### **Granulomatous Hypophysitis**

Der Sprecher hatte in der Folge der Hypophysitis-Publikationen der AG Hypophyse Kontakt mit B. Hunn aus Oxford und ihn zur Herbstsitzung eingeladen. B. Hunn berichtet über seinen Review-Artikel über 86 Fälle einer granulomatösen Hypophysitis GrH (Pituitary 2014; 17:357-365). Die Ergebnisse nach Operation alleine waren günstiger als Operation + Steroid-Therapie, allerdings ist ein Bias denkbar, da schwerere Formen eventuell eher mit Steroiden behandelt werden. Er weist auf die unzureichende differentialdiagnostische Abklärung sekundärer granulomatöser Erkrankungen hin.

B. Hunn berichtet über die Datenerfassung der GrH in einem Online Register. Zu diskutieren ist die Einrichtung des Web-basierten Registers zur lymphitären Hypophysitis, wobei B. Hunn hier aufgrund seiner Erfahrungen sich beteiligen oder Hilfestellung leisten könnte.

### **Kraniopharyngiom-Register bei Erwachsenen: Aktueller Stand und bitte um Beteiligung**

J. Flitsch stellt den aktuellen Stand beim Aufbau des Kranioopharyngiom-Registers vor. Er präsentiert die in Hamburg entworfene Datenbank zur Eingabe der Daten und weist auf eine Software hin, um MRT zu pseudonymisieren. Ein Ethik-Votum aus Hamburg liegt vor. In Würzburg liegt ebenfalls ein Ethik-Votum vor. 3 weitere Zentren befinden sich im Stadium der Beantragung. In Hamburg wurden bereits 8 Patienten prospektiv eingeschlossen, wobei auch Patienten berücksichtigt werden, die primär nur beobachtet werden. Ein Sponsor-Vertrag wurde über die DGE bereits abgeschlossen. Die Unterlagen aus Hamburg (Prüfplan, Einverständnis, Ethik-Votum, Eingabe-Formulare) können über [www.kraniopharyngeom.esy.es](http://www.kraniopharyngeom.esy.es) (Benutzername: Kranio; Passwort: Hypophyse) durch die interessierten Zentren abgerufen werden.

Der Sprecher weist darauf hin, dass bemerkenswerte Fortschritte beim Aufbau des Registers erzielt wurden. J. Flitsch bittet um Beteiligung weiterer Zentren.

Der Beitrag von H. Wallaschofski über Labordiagnostik zu Prolaktin entfällt, da der Referent verhindert ist und nicht an der Sitzung teilnehmen kann.

### **Akromegalie-Register: Update**

C. Schöfl berichtet über den aktuellen Stand der Datenerhebung und die neuen Entwicklungen im Akromegalie-Register. Aktuell sind 2243 Fälle aus 61 Zentren eingeschlossen. Am 27. Februar 2015 war die Kick-off Veranstaltung der web-basierten Datenerhebung. Seither wurden bereits 712 Fälle (Erst-Erhebung und Follow-up) aus 30 Zentren eingegeben. M. Grußendorf und J. Honegger, die auf eigenen Wunsch ausgeschieden wird, wird für die geleistete Arbeit gedankt. U. Knappe und M. Quinkler wurden neu in den Vorstand des Akromegalie-Registers gewählt.

Studien des Akromegalie-Registers wurden erfolgreich abgeschlossen und publiziert.

- Schöfl et al. Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *Europ J Endocrinol* 2015; 172: 351-356
- Schöfl et al. Frequency of AIP gene mutations in young patients with acromegaly: a registry-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2789-E2793
- Petroff et al. The incidence of cancer among acromegalic patients: results from the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3894-3902

Weitere Projekte zu Myokardinfarkt, Evaluation von Therapiepfaden, Strahlentherapie werden geplant.

## **Akromegalie und Morbus Cushing: (Irr)wege vom ersten Symptom zur Diagnose**

Frau I. Kreitschmann-Andermahr stellt den bislang nur unzureichend untersuchten diagnostischen Prozess dar, der anhand spezifischer Fragebögen rückverfolgt wurde. Die Daten zur Akromegalie wurden monozentrisch erhoben (Erlangen), die Daten zu Morbus Cushing multizentrisch (Erlangen, Essen, Tübingen). Die Dauer „erstes Symptom bis Diagnose“ betrug bei der Akromegalie 4,3 Jahre, bei Morbus Cushing 3,8 Jahre. Erstaunlicherweise war die Dauer vom ersten Arztbesuch bis zur Diagnose bei Frauen mit Akromegalie deutlich länger als bei Männern. J. Schopohl weist in der Diskussion darauf hin, dass bislang von einer früheren Diagnose bei Frauen ausgegangen wurde.

Meist werden mehrere Fachspezialisten aufgesucht mit Symptomen, die in deren Kompetenzbereich fallen. Von Fachspezialisten werden viele unnötige Operationen durchgeführt, da die zugrunde liegende Akromegalie nicht erkannt wird.

Frau Kreitschmann-Andermahr nimmt Bezug auf die Wahrscheinlichkeitstheorie von Bayes (englischer Statistiker, Philosoph und Pfarrer). In Analogie wird abgeleitet, dass die initial sehr geringe Wahrscheinlichkeit (aufgrund der Seltenheit der Erkrankung) der richtigen Diagnose beeinflusst wird, wenn ein neues Symptom oder ein Testergebnis im Rahmen des diagnostischen Prozesses hinzukommt.

Erschreckend ist die Tatsache, dass der diagnostische Prozess bei Untersuchung verschiedener Zeitperioden länger geworden ist. Als Ursache gibt Frau Kreitschmann-Andermahr den Zeitdruck der Ärzte mit kurzen Konsultationszeiten und die symptombezogene Behandlung an. Wichtig ist ihr Hinweis, dass die ärztliche Ausbildung auf eine gesamtheitliche Denkweise ausgerichtet werden sollte.

Rolf Buslei

Harald Schneider

Jörg Flitsch

Jürgen Honegger (Sprecher der AG)

- Der Vorstand der AG Hypophyse und Hypophysentumore -