

Protokoll der Herbstsitzung der AG Hypophyse und Hypophysentumore der DGE am 8. November 2018 in Essen

Begrüßung

Der Sprecher begrüßt die Mitglieder, bedankt sich bei den Sponsoren für die finanzielle Unterstützung der Veranstaltung und berichtet über die aktuellen Entwicklungen. Das Projekt der AG Hypophyse zu den postoperativen Verhaltensregeln für Patienten wurde von „Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes (ECED)“ zur Publikation angenommen und ist bereits online mit dem Titel „Consensus on postoperative recommendations after transsphenoidal surgery“ (DOI 10.1055/a-0664-7710) erschienen.

Auf Veranlassung des DGE-Vorstandes wird eine konsensbasierte AWMF-Leitlinie zu „Diagnostik und Therapie hormoninaktiver Hypophysentumore“ mit Beteiligung der AG Hypophyse erstellt. Die Auftaktveranstaltung fand am 19.6.2018 in Frankfurt statt. Eine Konsensus-Konferenz ist am 25.6.2019 geplant und eine Finalisierung und Freigabe der Leitlinie wird für Ende 2019 avisiert.

Das Journal „ECED“, offizielles Organ der DGE, plant für 2019 ein Sonderheft zum Thema „Hypophyse“. Die AG Hypophyse ist an der Erstellung beteiligt.

Eine Herausgeberin von Elsevier Academic Press hat beim Sprecher angefragt, ob Interesse an der Verfassung eines Textbooks über Hypophysenadenome besteht. Der Sprecher informiert über die Anfrage und fragt nach, ob Interesse an einem Lehrbuch als Initiative der AG Hypophyse besteht. Die während der Sitzung und danach geäußerten Meinungen ergeben ein gemischtes Bild mit Zustimmung, aber auch Bedenken.

Auf das gemeinsame Symposium der AG Hypophyse und der Sektion Neuroendokrinologie über „Aggressive Hypophysentumore – von der Forschung zur Klinik“ im Rahmen der SNE Jahrestagung am 9.11.2018 wird hingewiesen.

Hypophysentumorregister (HTR): Update 2018

Wolfgang Saeger stellt die Neuerungen der WHO-Klassifikation 2017 vor. Die Bedeutung der molekularen Marker (Transkriptionsfaktoren) und die Indikatoren für aggressive Adenome werden erläutert. Der Jahresbericht 2017 wird vorgestellt. 2017 kam es zu einem Rückgang der Fallzahl (2016: N=702; 2017: N=547), da das Universitätsklinikum in Erlangen die Versendung der Präparate zu R. Buslei eingestellt hat.

2017 war ein Publikations-starkes Jahr. Das HTR kann 13 Publikationen vorweisen. Laufende Studien werden vorgestellt.

W. Saeger bietet Unterstützung bei der Implementierung der neuen WHO-Klassifikation 2017 an externen Instituten an. Die Mitglieder werden gebeten, ihre lokalen (Neuro)pathologen über das Angebot zu informieren. In den neurochirurgischen Kliniken sollte die Befundung entsprechend der neuen Klassifikation eingefordert werden. Es wird nochmals zur Diskussion gestellt, wie die AG Hypophyse zum Vorschlag des Pituitary Pathology Club steht, die Adenome zukünftig als PitNET zu bezeichnen. Eine aktuelle Umstellung wird nicht begrüßt. Dagegen spricht die Bezeichnung „Adenome“ in der neuen WHO-Klassifikation und die schwierige Gewöhnung an eine völlig neue Nomenklatur.

In der Diskussion berichtet W. Saeger, dass die Bestimmung der Transkriptionsfaktoren mittlerweile methodisch gut machbar und etabliert ist.

Hypophysitis – Vorstellung einer Serie und Projekt für einen klinischen Score

Felix Amereller stellt 60 Fälle mit V.a. primäre Hypophysitis von der LMU München vor. Es handelt sich um die größte Single-Center Studie. Einige Besonderheiten in der Serie wurden identifiziert: Mit 42% war die Rate assoziierter Autoimmun-Erkrankungen höher als in der Literatur. Bei Männern waren endokrinologische Ausfälle häufiger. Ein Wachstumshormon-Mangel war mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Oft wird fälschlicherweise ein Hypophysenadenom diagnostiziert. Herr Amereller schlägt die Erstellung eines klinisch-radiologischen Scores zur Unterscheidung von Hypophysitis und Hypophysenadenomen vor. Es wird angeboten, dass auch auf die Daten der Studie der AG Hypophyse von 2015 zurückgegriffen werden kann. Wünschenswert wäre die Auswertung der MRT durch 2 unabhängige Experten.

Der Projektvorschlag eines klinisch-radiologischen Scores wird in der Diskussion befürwortet. Es wird der Vorschlag gemacht, auch andere Entitäten mit zu berücksichtigen. Die Meinung überwiegt, nur Adenome und Hypophysitis zu vergleichen. Für einen Score ist auch eine dichotome Struktur erforderlich. Die Fragen hinsichtlich Datenschutz, Ethikvoten und eventuellem Patienteneinverständnis sollen zunächst geklärt werden.

Interferenz von Biotin in der Labordiagnostik

Katharina Schilbach berichtet über die Bedeutung der Interferenz von Biotin (B7) in der Labordiagnostik. Biotin wird neben medikamentöser Verwendung häufig als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen und ist in vielen Multivitamin-Präparaten enthalten. In Immunoassays werden biotinylierte Antikörper resp. Antigene verwendet. Kleine Moleküle werden bei zusätzlicher Einnahme von Biotin deshalb im kompetitiven Assay zu hoch gemessen. Große Moleküle werden im Sandwich-Assay falsch niedrig gemessen. Als Folge können z.B. ein Hypercortisolismus oder ein Wachstumshormonmangel fälschlicherweise diagnostiziert werden. Auch kann eine Schwangerschaft aufgrund eines zu niedrig gemessenen hCG-Wertes übersehen werden. Die FDA empfiehlt eine Biotin-Karenzzeit von 72 Stunden. Eine eigene Studie der Referentin ergab, dass bei manchen Assays eine kürzere Karenzzeit ausreicht. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass der Testosteronspiegel bereits 8 Stunden nach Biotin-Einnahme nicht mehr verfälscht wird. K. Schilbach empfiehlt, die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln immer gezielt zu erfragen und die Patienten über eine mögliche Interferenz zu informieren. Es wird hervorgehoben, dass bei nicht schlüssigen Hormonwerten daran gedacht werden sollte. Es wird vorgeschlagen, auf die Problematik mit einem Beitrag in der „Glandula“ hinzuweisen.

Hypophysenapoplexie – Projektvorstellung

Ein gemeinsames Projekt zur Hypophysenapoplexie soll in einer späteren Sitzung der AG Hypophyse vorgestellt und diskutiert werden.

Bariatrische Chirurgie bei hypothalamischer Adipositas – Vorstellung einer prospektiven Studie

Ulrich Dischinger stellt die bariatrische Chirurgie und die Bedeutung der anorexigenen Peptide für die Gewichtsabnahme vor. Mit Roux-en-Y gastric bypass oder Sleeve gastrectomy kann eine Gewichtsreduktion >30% erzielt werden. Bedauerlicherweise bewirkt die bariatrische Chirurgie jedoch bei Kraniopharyngeom-Patienten häufig keine bleibende Gewichtsreduktion. Mit dem geplanten Projekt soll das Essverhalten von Patienten mit hypothalamischer und alimentärer Adipositas verglichen werden. Methodisch werden u.a. Fragebögen zu Essverhalten und psychischer Gesundheit, anthropometrische Messungen, Hormonbestimmungen, Süßpräferenz-Test und funktionelle Kernspintomographie durchgeführt. Man erhofft sich von der Studie Erkenntnisse über die Wirkweise der bariatrischen Chirurgie.

Für die Studie werden vor allem noch Patienten mit hypothalamischer Adipositas gesucht, bei denen eine bariatrische Operation durchgeführt wurde. Die Frage ans Auditorium ergibt, dass die Anwesenden insgesamt nur 2 Fälle kennen, bei denen diese Konstellation vorliegt. Auch die Zuweisung von Patienten mit hypothalamischer Adipositas ohne bariatrische Operation für die Vergleichsgruppe ist hilfreich. In der Diskussion wird von K. Schilbach darauf hingewiesen, dass für die Untersuchung von Anreizsystemen geeignete Computerspiele zur Verfügung stehen.

Kraniopharyngeom-Register bei Erwachsenen – aktueller Stand

Jörg Flitsch bringt als Leiter der Studienzentrale die Mitglieder auf den aktuellen Stand über die Registerstudie „Kraniopharyngeome bei Erwachsenen“ der AG Hypophyse. Insgesamt 148 Patienten sind mittlerweile ins Register eingeschlossen. Die Anzahl der rekrutierenden Zentren hat zugenommen. Die präoperativen und postoperativen klinischen und endokrinologischen Daten werden präsentiert. Anders als bei den pädiatrischen Fällen hat der prozentuale Anteil der Patienten mit hypothalamischer Essstörung nach der Operation abgenommen. Der mittlere BMI hat nur gering zugenommen. Bei den Fragebögen QLQ C20 und QLQ BN 20, die zur Erfassung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten herangezogen werden, fanden sich bei Kraniopharyngeomen Scores wie bei primären Hirntumoren. Erfreulich ist allerdings, dass sich die Scores im Follow-up im Vergleich zu präoperativ nicht verschlechterten. Die Patienten mit Vollremission wiesen eine bessere Lebensqualität auf. Eine erste Publikation wurde bereits an die Ko-Autoren versandt und wird zeitnah eingereicht. J. Flitsch weist ausdrücklich darauf hin, sich bei ihm zu melden, falls ein beteiligtes Zentrum das Manuskript nicht erhalten hat oder jemand trotz Beteiligung nicht als Co-Autor berücksichtigt wurde. In der Diskussion wird aber auch besprochen, dass die Anzahl der Co-Autoren aus einem Zentrum bei einem Multicenter-Projekt – ggf. auch in Anhängigkeit von den zugelassenen Ko-Autoren des jeweiligen Journals – begrenzt sind. Dann könnte die Anzahl der Co-Autoren auch abhängig von der beigesteuerten Fallzahl bewertet werden. Der Leiter des jeweiligen Zentrums sollte entscheiden, wer für die Co-Autorenschaft berücksichtigt wird.

W. Saeger weist in der Diskussion darauf hin, dass der Subtyp eines Kraniopharyngeoms bei fehlenden Angaben zentral untersucht werden könnte.

Behandlung aggressiv wachsender Hypophysenadenome mit Bevacizumab – Bericht über 3 Fälle

Jörg Flitsch berichtet über 3 Patienten mit aggressiv wachsenden Hypophysenadenomen, die in Hamburg gemeinsam mit Stephan Petersenn mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab (Avastin®) behandelt wurden. Bei allen 3 Tumoren war der VEGF-Rezeptorstatus positiv. Bei 2 ACTH-produzierenden Tumoren kam es zu einem leichten Abfall der ACTH-Spiegel. Beide Patienten verstarben jedoch aufgrund der schon fortgeschrittenen Erkrankung. Bei einem inaktiven Adenom konnte der Tumor für eine Dauer von 18 Monaten durch Bevacizumab stabilisiert werden. Es wird gefolgert, dass ein individueller Heilversuch mit Bevacizumab nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen erwogen werden sollte. Das richtige Timing sollte überdacht werden, vermutlich erfolgte die Gabe bei 2 der beschriebenen Fälle zu spät. Der Nutzen von Bevacizumab bei aggressiven Hypophysentumoren sollte im Rahmen von Studien evaluiert werden.

Studie der AG Hypophyse über Temozolomid (TMZ) bei aggressiven Hypophysentumoren - Update

Ulf Elbelt hat federführend für die AG Hypophyse die Sammlung der mit TMZ behandelten aggressiven Hypophysentumore übernommen. Mittlerweile hat er in Berlin ein Ethikvotum eingeholt. Durch die neue Initiative konnte die Fallzahl auf 38 erhöht werden. Die kortikotrophen Tumoren dominieren (N=18), gefolgt von den laktotrophen (N=13) und den inaktiven (N=7) Tumoren. Die Karzinome metastasierten vor allem zerebral und spinal. Zum Ende der TMZ-Behandlung zeigte sich ein Regress bei 9 Patienten mit abgeschlossener Behandlung, eine Stabilisierung bei 14 Patienten und ein Progress bei 6 Patienten. Beim letzten Follow-up zeigte sich ein Progress bei 21 Patienten. Die Progression wurde meist innerhalb von 2 Jahren beobachtet. Die Progressionsfreiheit unterschied sich nicht zwischen aggressiven Adenomen und Karzinomen.

Die Auswertung steht vor dem Abschluss und die Studie soll zeitnah publiziert werden.

Kinderwunsch bei hypophysärer Insuffizienz – heutige Möglichkeiten

Stephanie Ziehr berichtet, dass erfolgreiche Schwangerschaften bei hypophysärer Insuffizienz (HI) selten sind. Dabei spielt der Wachstumshormon-Mangel eine große Rolle. Bei HI besteht auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen während der Schwangerschaft. Vor einer Kinderwunsch-Behandlung ist eine adäquate Substitution der hypophysären Achsen erforderlich. Auf eine ausreichende Entwicklung und Größe des Uterus muss geachtet werden. Auch das Endometrium muss durch Substitution mit Estradiol und Progesteron vorbereitet werden. Die positiven Effekte von Wachstumshormon mit dem Ziel der Fertilisierung und Konzeption werden dargestellt. Der Behandlungs-Algorithmus bei Kinderwunsch wird erläutert. Das Management der Hypophysen-Insuffizienz während der Schwangerschaft, die Beeinflussung der gemessenen Hormonwerte durch die Schwangerschaft und die Risiken bei der Geburtshilfe werden beschrieben. Die Notwendigkeit einer engmaschigen Betreuung wird hervorgehoben.

Es wird ausdrücklich betont, dass eine Interaktion und ein wissenschaftlicher Austausch zwischen endokrinologischer Gynäkologie und Endokrinologie wünschenswert und bereichernd sind.

Induktion der Spermatogenese bei Männern mit sekundärem Hypogonadismus

Im Rahmen des Doppelvortrages beleuchtet Jochen Schopohl die Spermatogenese bei Männern mit sekundärem Hypogonadismus. Die Ursachen des Hypogonadismus werden dargestellt. J. Schopohl weist darauf hin, dass bei sekundärem Hypogonadismus die Fertilität in 70-90% der Fälle mit pulsatilem GnRH-Gabe (bei hypothalamischer Läsion) bzw. mit Gonadotropin-Gabe wieder hergestellt werden kann. Es besteht ein Aufklärungsbedarf, da viele Urologen keine Erfahrung mit dem seltenen sekundären Hypogonadismus haben. Eine falsche Einschätzung hat für den Patienten weitreichende Folgen. Die pulsatile GnRH-Gabe mit Pumpe und die Gonadotropin-Therapie (HCG, HMG, rekombinantes FSH) werden erläutert. Ein entscheidender prognostischer Faktor ist das Hodenvolumen vor Therapie. Die Spermienzahl muss vorsichtig interpretiert werden, da die Konzeption in den meisten Fällen mit Stimulationsbehandlung bereits bei geringen Spermienzahlen (< 10 Mill/ml) erreicht wird.

Sonstiges

Die Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore veranstaltet im Rahmen der 62. DGE Jahrestagung in Göttingen am Mittwoch, 20. März 2019 das Symposium „Hypophysenerkrankungen in der Schwangerschaft“. Im Anschluss findet die Frühjahrssitzung der AG Hypophyse statt.

Die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angewandte Endokrinologie am 13. und 14. September 2019 in Erfurt wird angekündigt.

Jürgen Honegger (Sprecher der AG)
Katharina Schilbach
Timo Deutschbein
Jörg Flitsch