

Protokoll der Herbstsitzung der AG Hypophyse und Hypophysentumore der DGE am 28. November 2019 in Tübingen

Begrüßung

Der Sprecher begrüßt die Mitglieder, bedankt sich bei den Sponsoren für die finanzielle Unterstützung der Veranstaltung und berichtet über die aktuellen Entwicklungen.

Die konsensbasierte AWMF-Leitlinie zu „Diagnostik und Therapie hormoninaktiver Hypophysentumoren“ unter Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie konnte unter Beteiligung der AG Hypophyse fertiggestellt werden. Die konstruktive Zusammenarbeit der Experten aus verschiedenen Fachbereichen und die hohe Qualität der Leitlinie werden hervorgehoben. Die finale Version mit 73 Seiten konnte bereits den beteiligten Fachgesellschaften zur abschließenden Beurteilung vorgelegt werden. Die Freigabe der Leitlinie wird zeitgerecht im Frühjahr 2020 avisiert.

Der Internet-Auftritt der AG Hypophyse auf der DGE Homepage wurde unter Federführung von Timo Deutschbein aktualisiert. Die Publikationen der AG Hypophyse und die Protokolle der Sitzungen können jetzt eingesehen werden.

Die Herausgabe eines Sonderhefts zum Thema „Hypophyse“ für das DGE Journal „Experimental Clinical Endocrinology & Diabetes“ wurde nach einer zeitlichen Verzögerung jetzt in Angriff genommen. Die Themen wurden ausgewählt und die Einladungen an die Autoren wurden versandt. Die Publikation des Sonderheftes ist für das Jahr 2020 geplant. Die AG Hypophyse ist an der Herausgabe und Erstellung der Beiträge aktiv beteiligt.

Das Projekt der AG Hypophyse zur Behandlung aggressiver Hypophysentumore mit Temozolomid konnte unter Federführung von Ulf Elbelt erfolgreich mit der Annahme zur Publikation im „Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism“ abgeschlossen werden. Es handelt sich mit 47 Fällen um die größte publizierte nationale Kohorte.

Die in der Herbstsitzung 2018 in Essen vorgestellte Idee eines internationalen Textbuches „Pituitary Tumors: A Comprehensive and Interdisciplinary Approach“ konnte konkretisiert werden. Ein Book Proposal wurde von externen Gutachtern und vom Verlag „Elsevier Academic Press“ positiv beurteilt. Es konnten renommierte Kapitel-Autoren gewonnen werden. Das Buchprojekt wird mit 12 Themenbereichen und insgesamt 52 Kapiteln geplant.

Auf das gemeinsame Symposium der AG Hypophyse und der Sektion Neuroendokrinologie (SNE) über „Neue Erkenntnisse zur Akromegalie“ im Rahmen der SNE Jahrestagung, die in traditioneller Weise „Back-to-Back“ mit unserer Herbstsitzung am 29.11.2019 veranstaltet wird, wird aufmerksam gemacht.

Der Sprecher weist im Namen von Rolf Buslei auf die Fortbildung zum Thema „Hypophysenadenome – diagnostisch komplexer als gedacht“ im Rahmen der 22. Bamberger Morphologietage vom 24.-26.1.2020 in Bamberg hin. Thematisch steht dabei die praktische Umsetzung der neuen WHO-Klassifikation 2017 von Hypophysentumoren im Fokus.

Hypophysentumor-Register (HTR) – Update 2019

Wolfgang Saeger, Leiter des HTR am Standort Hamburg, präsentiert einen Rückblick und Ausblick.

Die Bedeutung der Transkriptionsfaktoren für die histo-pathologische Diagnostik von Hypophysenadenomen und die Indikatoren für aggressive Adenome werden erläutert. 2018 kamen 513 neue Register-Fälle hinzu. 69% der neuen Fälle wurden in Hamburg und 31% in Bamberg aufgearbeitet. Über den Zeitraum von 1996 bis 2018 umfasst das Register eine bemerkenswerte Zahl von insgesamt 13.664 Fällen. Die Häufigkeit der einzelnen Adenom-Subtypen wird ausführlich dargestellt. Auf den Wandel der zahlenmäßigen Verteilung als Folge der neuen WHO-Klassifikation, die die Untersuchung von Transkriptionsfaktoren beinhaltet, wird hingewiesen. Auf der Grundlage histologischer Kriterien hatten 2018 31% der Adenome Hinweise für ein aggressives Wachstum. Die Häufigkeiten nicht adenomatöser Hypophysentumore wird ebenfalls dargestellt. Am zweithäufigsten waren Zysten der Rathkeschen Tasche, gefolgt von Kraniopharyngeomen und Meningeomen.

Auch 2018 war ein erfolgreiches Publikationsjahr für das HTR mit Erstellung von bzw. Beteiligung an 17 Publikationen. Laufende Projekte werden dargestellt.

In der Diskussion wird erwähnt, dass das aggressive Wachstum nach klinischen Kriterien entsprechend der europäischen Guidelines deutlich seltener ist. Ferner wird die Bedeutung des Methylierungsmusters diskutiert. Aktuell hat die Untersuchung der Methylierung überwiegend wissenschaftliche Bedeutung.

Thromboserisiko bei Morbus Cushing

Torge Huckhagel aus Hamburg stellt zunächst die Grundlagen der primären und sekundären Hämostase dar und geht dann auf die Ursachen ihrer Störung mit Entstehung von thromboembolischen Ereignissen ein. Häufige Triggermechanismen von Thrombosen, wie Operationen, Hospitalisation, Immobilität und Übergewicht liegen bei Patienten mit Morbus Cushing typischerweise vor. Ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko in den Wochen nach der transsphenoidalen Operation ist für Morbus Cushing trotz kurativem Eingriff belegt. Herr Huckhagel referiert anschließend über eine Studie mit 30 Patienten, die 2018 und 2019 am UKE Hamburg wegen eines Morbus Cushing transsphenoidal operiert wurden. Mit Ultraschall wurden bei 7% der Patienten zwischen dem ersten und 4. postoperativen Tag trotz prophylaktischer Heparinisierung Beinvenenthrombosen nachgewiesen. Diese Patienten wiesen eine höhere Aktivität des von-Willebrand-Faktors auf.

In Hamburg werden die Patienten postoperativ während des stationären Aufenthaltes und weitere 2 Wochen nach Entlassung heparinisiert. In der Diskussion wird ausgeführt, dass in anderen Zentren sogar eine Heparinisierung für die Dauer von 6-12 Wochen erfolgt. Von der Hamburger Gruppe wird eine Heparinisierung präoperativ bereits bei Diagnosestellung des Morbus Cushing vorgeschlagen, da bei manchen Patienten nicht erkannte Thrombosen schon vor der Operation vorliegen. Diese Vorgehensweise findet im Auditorium Zustimmung und entspricht auch dem in der US-Leitlinie empfohlenen Vorgehen.

Aktivitäten der pädiatrischen AG Wachstum und Hypophyse

Eine Interaktion und ein Austausch mit der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse im pädiatrischen Bereich ist naheliegend. Mit Gerhard Binder aus Tübingen spricht erstmals ein Vertreter der pädiatrischen AG Wachstum und Hypophyse über die Aktivitäten im pädiatrischen Bereich. Die Arbeitsgemeinschaft Wachstum und Hypophyse entstand durch Zusammenschluss der pädiatrischen AG Wachstum und AG Hypophyse und wird seit ihrer Verschmelzung durch Gerhard Binder (Tübingen) und Roland Pfäffle (Leipzig) gemeinsam geleitet. Mitglieder sind vorwiegend Kinderendokrinologen. Die AG Wachstum und Hypophyse tagt einmal im Jahr im Rahmen der Jahrestagung der Pädiatrischen Endokrinologen und Diabetologen. An der Sitzung nehmen etwa 60-100 Teilnehmer teil, darunter auch Vertreter der GH-herstellenden Pharmaunternehmen. Die Aktivitäten umfassen den wissenschaftlichen und den klinischen Bereich. Die AG initiiert gemeinsame wissenschaftliche Projekte, beteiligt sich an multizentrischen Projekten, informiert über neue Erkenntnisse für den klinischen Alltag, diskutiert aktuelle Fragen, beschäftigt sich mit Leitlinienerstellung und nimmt Stellung zu politischen Fragen. Die Hypophyse außerhalb des GH-Mangels nimmt nur etwa 10% der Arbeit ein. Ausführlich wird über das aktuelle Projekt „Prävalenz und Versorgung von pädiatrischem Morbus Cushing“ berichtet, welches von Helmuth-Günther Dörr (Erlangen) initiiert wurde. Bei der Befragung der Mitglieder der DGKED per Email wurden aus dem Zeitraum von 1980 bis 2018 121 Fälle benannt, die wegen Morbus Cushing im Kindesalter betreut wurden. Die Nachsorge und Transition der Kinder ist unklar. Aktuell werden nur 28 Kinder betreut. Ans Auditorium wird die Frage gerichtet, ob die Einrichtung eines Registers unter Beteiligung von pädiatrischen Endokrinologen, Erwachsenen-Endokrinologen und Neurochirurgen sinnvoll ist und die Versorgungslage verbessern könnte. Die Meinung wird vertreten, dass das Einrichten eines prospektiven Registers bei der niedrigen Prävalenz nicht erfolgsversprechend ist. Es wird vorgeschlagen, die Fälle retrospektiv auszuwerten. Im ersten Schritt sollten Vertreter der AGs im kleinen Kreis diskutieren, welche Fragen beantwortet werden sollen und wie die konkreten Patienten am besten identifiziert werden können. Es wird angeregt, das Erwachsenen-Register zum Morbus Cushing zu erweitern und zukünftig Kinder mit einzubeziehen.

Perioperative Betreuung von Patienten mit Hypophysentumoren - die Rolle der Endocrine Nurse

Die Endokrinologie-Assistentinnen spielen eine zunehmende Rolle in der Patientenversorgung und können eine wichtige Funktion als direkter Ansprechpartner für die Patienten übernehmen. Mirjam Kunz referiert über die Rolle der Endokrinologie-Assistentin in der perioperativen Betreuung von Patienten mit Hypophysentumoren. Neben den fachlichen Aufgaben (z.B. Durchführung von Funktionstests) betrachtet sie es als eine wichtige Aufgabe für Endokrinologie-Assistentin, den Patienten die Ängste zu nehmen. Ängste werden eher im Gespräch mit der Assistentin genannt als im Arztgespräch. Frau Kunz sieht noch einen hohen Schulungsbedarf und hat deswegen ein Beratungs- und Schulungsprogramm für Betroffene, aber auch für ihre Kolleginnen und Kollegen verfasst, welches aus 8 Modulen besteht (Hypophyse und deren Hormone, Hypophysenadenome, Hypophysen-Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung bei einem Prolaktinom und bei Akromegalie, Hypophyseninsuffizienz, Wachstumshormon-Therapie, Allgemeines). Sie stellt Module exemplarisch vor. Postoperativ sieht Frau Kunz die Aufgabe der

Endokrinologie-Assistentin insbesondere in der Schulung hinsichtlich der hypophysären Hormonsubstitution aber auch des SIADH, um Risiken zu vermeiden und eine adäquate Substitution zu gewährleisten. In der Diskussion wird angeregt, das Schulungsprogramm auch digital (z.B. auf der Homepage der DGE) anzubieten. Es wird angesprochen, dass Schulungen zur Substitutionstherapie im Rahmen des Intensivkurses Klinische Endokrinologie angeboten werden. Dabei nimmt jeweils ein Team bestehend aus einem Arzt und einer Endokrinologie-Assistentin teil. Auf die Notwendigkeit, das Berufsbild der Endokrinologie-Assistentin zu fördern, wird hingewiesen. Die Zusatzbezeichnung der Endokrinologie-Assistentin wird bislang auch nicht vergütet.

Perimetrie bei Hypophysentumoren – wie durchführen, wie interpretieren?

Helmut Wilhelm aus dem Department für Augenheilkunde der Universität Tübingen referiert über die Durchführung und Interpretation der Perimetrie. Nach Erläuterung der theoretischen Grundlagen werden praktische Tipps zur klinischen Beurteilung der Gesichtsfelder gegeben. Anschließend wird ausführlich auf die richtige Interpretation der Gesichtsfeldbefunde eingegangen. Aussagekräftig ist bei hypophysären Prozessen vor allem die Grafik der lokalen Defekte nach Subtraktion der diffusen Defekte. Diese Informationen sind üblicherweise in der letzten grafischen Gesichtsfelddarstellung enthalten. Sozialmedizinisch wichtig ist auch die Betrachtung der Fangfragen, um die Simulation von Defekten zu erkennen. Im Weiteren werden die typischen Wahrnehmungen bei Chiasma-Läsionen erläutert. Beispielsweise berichten Patienten mit bitemporaler Hemianopsie über Doppeltsehen. Ursache ist nicht eine Störung der Optomotorik, sondern die fehlende zentrale Fusion der nicht kongruenten, nasalen Gesichtsfelder von rechtem und linkem Auge bei Ausfall der temporalen Gesichtsfeldhälften. Herr Wilhelm erklärt, dass konzentrisch eingeschränkte Gesichtsfelder meist durch mangelnde Konzentration, aber auch durch trockenes Auge und Katarakt entstehen. Eine tatsächliche konzentrische Einschränkung ist sehr selten. Es wird nach der Bedeutung der optischen Kohärenztomographie (OCT) gefragt. Die OCT hat eine prognostische Bedeutung. Bei erhaltenem Nervenfaserpilster besteht eine gute postoperative Chance einer Erholung des Sehvermögens.

Kraniopharyngeom-Register bei Erwachsenen – aktueller Stand

Jörg Flitsch berichtet über die Fortschritte des Kraniopharyngeom-Registers bei Erwachsenen. Die erste Publikation aus dem Register mit dem Titel „Clinical situation, therapy and follow-up of adult craniopharyngioma“ konnte hochkarätig im „Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism“ platziert werden. Die Publikation basiert auf 148 Patienten aus 8 Zentren. Nach der Operation wurden Gewichtszunahme und vermehrt Fälle mit Diabetes insipidus beobachtet, während sich neurologische Ausfälle und Kopfschmerzen reduzierten. Die Lebensqualität unterschied sich nicht signifikant von Patienten mit malignen Hirntumoren und war für alle Bereiche der Lebensqualität signifikant schlechter im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Für Anfang 2020 werden Jörg Flitsch und Christian Mende die Beiträge über „Adult craniopharyngiomas“ für das ECED Sonderheft und für das Textbuch „Pituitary tumors“ verfassen.

In der Diskussion wird nochmals zur Teilnahme am Register aufgerufen, um die Anzahl der Zentren zu steigern. Es wird darauf hingewiesen, dass auch Fälle aus nicht

neurochirurgischen Zentren von Interesse sind. Beispielsweise sind Spontanverläufe unter Beobachtung bei Kraniopharyngeomen bislang noch nicht untersucht. Manche Fälle mit V.a. Kraniopharyngeom haben sich im Verlauf als Rathke Zysten herausgestellt. Es sollte überlegt werden, ob diese Daten auch genutzt werden können indem Rathke Zysten in einem zweiten Studienarm mit untersucht werden.

Molekulare Diagnostik bei Hypophysentumoren

Arend Koch aus Berlin referiert über die sich rasant weiterentwickelnde molekulare Diagnostik bei Hypophysentumoren. Zunächst wird die molekulare Diagnostik als Bestandteil der neuen WHO-Klassifikation 2017 dargestellt. An einem Fallbeispiel werden die methodischen Schwierigkeiten mit den Transkriptionsfaktoren T-PIT, PIT-1 und SF-1 erörtert. Danach wird der Stellenwert der Epigenetik bei der Klassifikation von Hypophysentumoren dargestellt. Hypophysenadenome weisen ein Hormon-spezifisches Methylierungsprofil auf. Die Methylierungsanalyse ermöglicht auch eine Subtypisierung Hormon-negativer Adenome. Bei den Markern für eine Pharmakotherapie wird auf die MGMT-Methylierung zur Prädiktion des Ansprechens auf Temozolomid bei aggressiven Hypophysenadenomen eingegangen. Bei aggressiven Hypophysenadenomen zeigt sich keine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf Temozolomid und der MGMT-Promotormethylierung, jedoch eine Korrelation mit der MGMT-Expression. Das Fehlen einheitlicher Färbe- und Auswertungsprotokolle wird angesprochen.

In den vergangenen Jahren wurden somatische Mutationen nachgewiesen, die zum Auftreten von Hypophysenadenomen führen können. Ein an der Charité eingesetztes Next Generation Sequencing-Panel zur Identifikation somatischer Mutationen bei intrakraniellen Tumoren wird vorgestellt. Es sucht nach Entitäten-spezifischen Mutationen und Signalwegen für das Zellwachstum. Mögliche therapeutische Ansätze für Checkpoint-Inhibitoren sollen damit exploriert werden. In der Diskussion wird bejaht, dass Proben in Einzelfällen zur Panelsequenzierung nach Berlin geschickt werden können. In der Diskussion wird darauf hingewiesen, dass eine homogene histologische, immunhistochemische und molekulare Charakterisierung aggressiver Adenome wünschenswert wäre. Es wird die Auffassung vertreten, dass die Methylierungsanalyse speziellen Fragestellungen vorbehalten bleibt und die herkömmliche histologische Charakterisierung auch in Zukunft voraussichtlich nicht ablösen wird.

Neue Cut-off Werte im oGTT bei Akromegalie? Ergebnisse einer Studie

Einleitend berichtet Martin Bidlingmaier aus München über den klinischen Fall eines Patienten mit Akromegalie, bei dem formal eine adäquate GH-Suppression im oGTT nach Konsensus-Leitlinien gefunden wurde, jedoch klinische Symptome und erhöhte IGF-I Werte vorlagen. Der Fall macht die Problematik deutlich, dass aktuelle Cut-off Werte im oGTT weder biologische noch pharmakologische Faktoren berücksichtigen. Die Arbeitsgruppe von Martin Bidlingmaier führte eine Studie mit 525 gesunden Erwachsenen durch und untersuchte den GH Nadir im oGTT in Abhängigkeit von wichtigen Einflussfaktoren. Der BMI hatte wesentlichen Einfluss auf den GH Nadir mit niedrigen GH-Werten bei höherem BMI. Daraus wurde die einfach umzusetzende Empfehlung abgeleitet, bei BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ einen Normwert von $<0,4 \text{ } \mu\text{g/L}$ für den Nadir im oGTT zu wählen, bei einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$

hingegen einen Normwert von $<0,2 \mu\text{g/L}$. Bei Frauen fanden sich höhere GH-Werte als bei Männern. Bei Frauen, die ein orales E2-haltiges Kontrazeptivum einnahmen, waren die Werte deutlich höher im Vergleich zu Frauen ohne Kontrazeptivum. In der Zusammenfassung wurde ausgeführt, dass ein Normbereich für den GH Nadir $<1 \mu\text{g/L}$ für nahezu alle modernen Assays viel zu hoch ist. Einflussfaktoren - vor allem auch BMI, Geschlecht und Pilleneinnahme - müssen bei der Betrachtung des GH Nadirs berücksichtigt werden.

In der Diskussion wird deutlich, dass es noch unklar ist, wie lange ein orales Kontrazeptivum vor der Untersuchung abgesetzt werden muss, um den GH-Nadir nicht zu beeinflussen.

Herr Bidlingmaier erklärt in der Diskussion, dass keine strengeren Kriterien für die Remission angewandt werden, sondern niedrigere GH-Messwerte mit modernen Assays gleichzusetzen sind mit höheren Werten in der Vergangenheit. Eine einheitliche Referenz für die GH-Bestimmung konnte erreicht werden. Mit einer generellen Standardisierung der Werte unabhängig vom verwendeten Assay ist nicht zu rechnen.

Genetische Ursachen der Pubertas präcox

Mit Alexander Busch nimmt zum zweiten Mal ein Vertreter der YARE (Young Active Research in Endocrinology) als Referent an einer Sitzung der AG Hypophyse teil. Er referiert über die genetischen Ursachen der Pubertas präcox (PP). Zunächst werden die Physiologie der Gonadenachse und die Stadien der Pubertät dargestellt. Weltweit zeigt sich der Trend einer früheren Pubertät. Im NEJM wurde 2008 eine KISS1-aktivierende Mutation als Ursache der PP beschrieben. Busch et al. beschrieben 2016 im JCEM, dass die MKRN3-Spiegel vor der Pubertät bei Mädchen und Jungen absinken, wodurch die Pubertät getriggert werden könnte. 2013 wurde von Abreu et al. eine Mutation im MKRN3-Gen beschrieben und damit erstmals die Mutation eines inhibierenden Faktors. Ferner wurde beschrieben, dass die DLK1 Deletion mit familiärer zentraler PP assoziiert ist. Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Erforschung monogenetischer Ursachen der PP noch in den Kinderschuhen steckt. Die genetische Analyse der bislang bekannten Faktoren kann die Diagnostik ergänzen. Die Erforschung sporadischer und familiärer Fälle und die umfassende Genanalyse können zur Entdeckung neuer genetischer Faktoren als Ursache der PP führen. In der Diskussion führt Herr Busch aus, dass die Häufigkeit zerebraler Läsionen als Ursache der PP mit jüngerem Lebensalter zum Zeitpunkt des Pubertätseintritts zunimmt. Für die genetische Testung Betroffener mit PP gibt es noch keine einheitlichen Richtlinien.

Prolaktinome – Einfluss einer Vorbehandlung mit Dopaminagonisten auf das Operationsergebnis?

Jürgen Honegger stellt zunächst die publizierten Daten zum Thema dar, wonach sich Hinweise ergeben, dass eine Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten die Erfolgsaussichten einer nachfolgenden Operation reduziert. Anschließend werden die Ergebnisse der Tübinger Serie über 148 Erst-Operationen von Prolaktinomen vorgestellt. Die Auswertung der OP-Berichte ergab bei vorbehandelten Prolaktinomen häufiger eine fibrotische Beschaffenheit der Adenome. Die frühen Remissionsraten (5. postoperativer Tag) betragen bei Mikroprolaktinomen 92% ohne Vorbehandlung und 90% mit Vorbehandlung. In beiden Gruppen konnte meist ein Prolaktinspiegel $<5 \text{ ng/mL}$ erreicht werden. Bei

Makroprolaktinomen wurde bei 66% der Fälle ohne Vorbehandlung und bei 55% der Fälle mit Vorbehandlung eine Normoprolaktinämie erreicht. Ein postoperativer Prolaktinspiegel im unteren Normbereich war bei Makroprolaktinomen seltener. Wie zu erwarten war die Invasivität der Prolaktinome ein Prädiktor für eine geringere Remissionschance. Zusammenfassend wurde gesagt, dass eine dopaminagonistische Therapie die Tumorkonsistenz verändert. Allerdings zeigte sich kein signifikant schlechteres Outcome in der Gruppe von Patienten, die vor der Operation mit Dopamin-Agonisten behandelt wurden. Auf die Frage der postoperativen Hypophysenfunktion wird von chirurgischer Seite hervorgehoben, dass bei Prolaktinompatien die Funktionserhaltung hohe Priorität besitzt. Die Datenlage zu histologischen Veränderungen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten ist noch unzulänglich. Eine Studie zur Objektivierung der Gewebeveränderungen wird angeregt.

Sonstiges

Die Frühjahrssitzung der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore findet am Donnerstag, den 5.3.2020 von 11.00 Uhr bis 12.30 Uhr im Rahmen der 63. DGE Jahrestagung in Gießen statt.

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