

Akromegali- Behandlingsvägar och Utmaningar i Klinisk Praksis

Charlotte Höybye

ME Endokrinologi

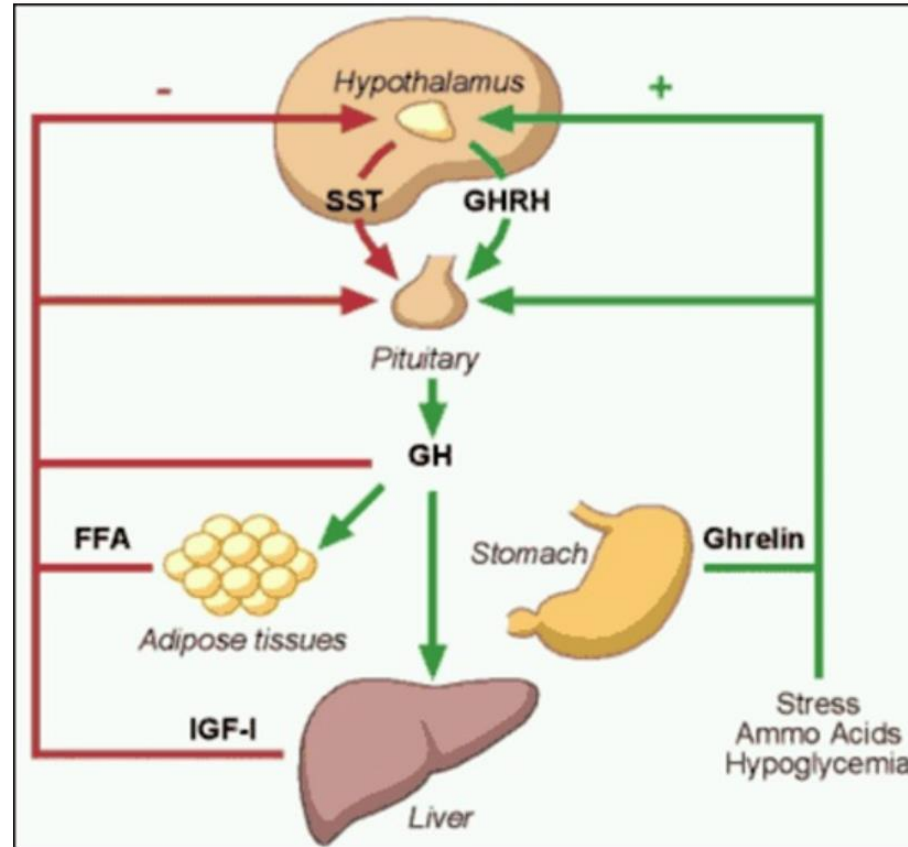
Karolinska Universitetssjukhuset

Epidemiologi

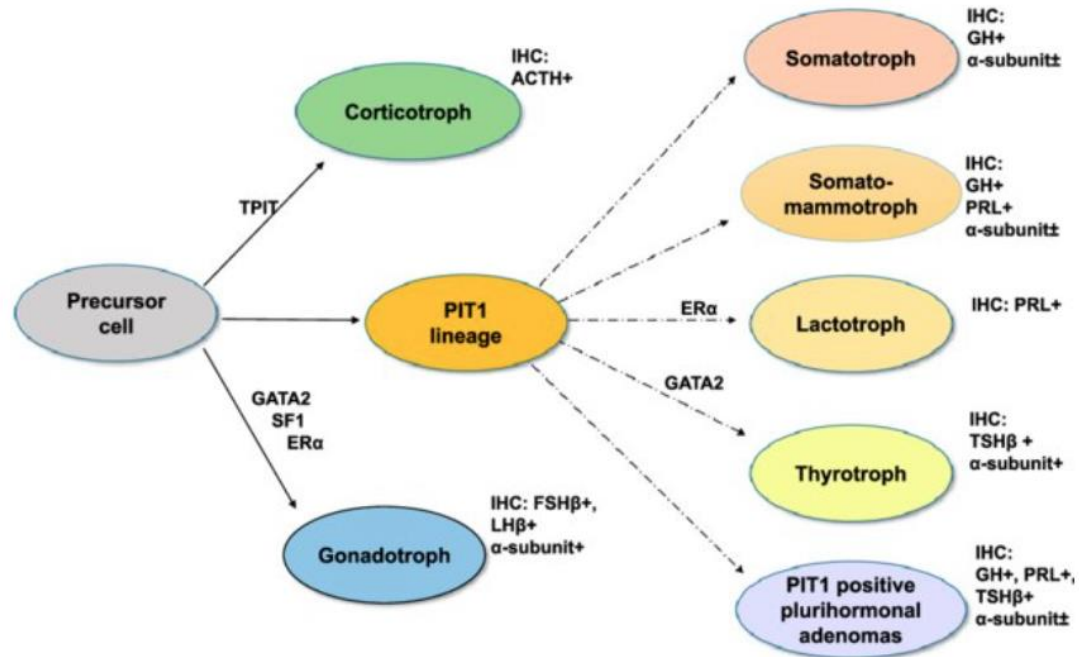
- Årlig incidens 0,2-1,1 per 100 000 invånare
- Prevalensen 5-6 per 100 000 invånare 1971-1989 och 13-14 per 100 000 invånare mellan 2012-2014
- De flesta i 50-årsåldern vid diagnos; några studier rapporterar en lätt ökat frekvens hos kvinnor (52-60%)



Reglering av GH sekretionen



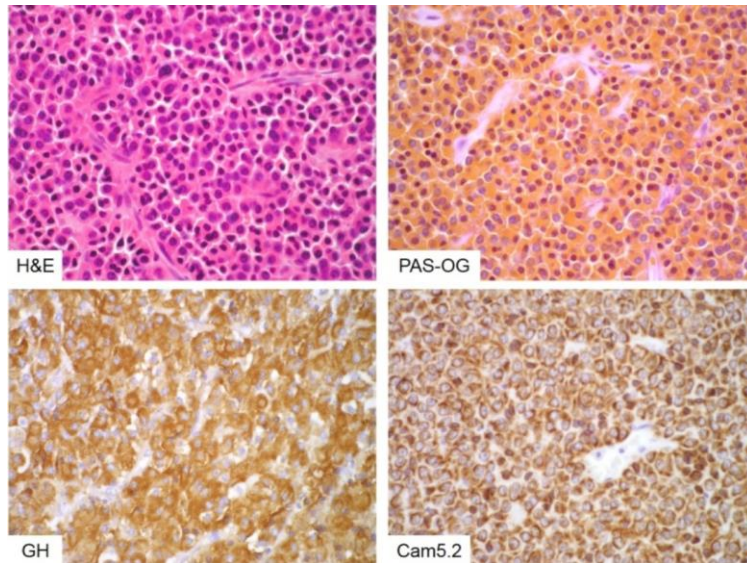
Transkriptionsfaktorer i hypofysen



Transkriptions faktorn PIT1 bestämmer differentiering till mammosomatotrofa, somatotrofa, lactotrofa och thyrotrofa celler

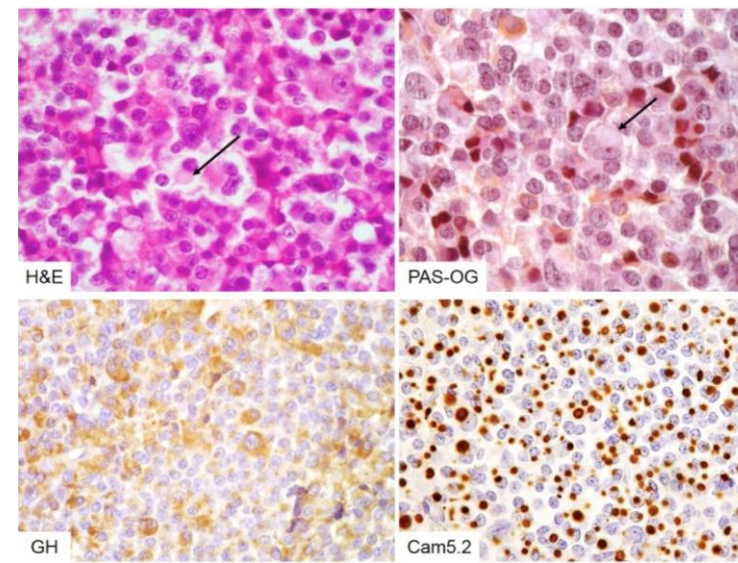
Adenom utgående från PIT1- inkluderar adenom som hypersecernerar GH och/eller prolaktin, och mycket sällan plurihormonella adenoma, som secernerar GH, prolaktin, och TSH

GH-producerande adenom-2 huvud varianter: tätt (densely) och sparsamt (sparsely) granulerade



Tätt granulerade

- God effekt av somatostatin analog

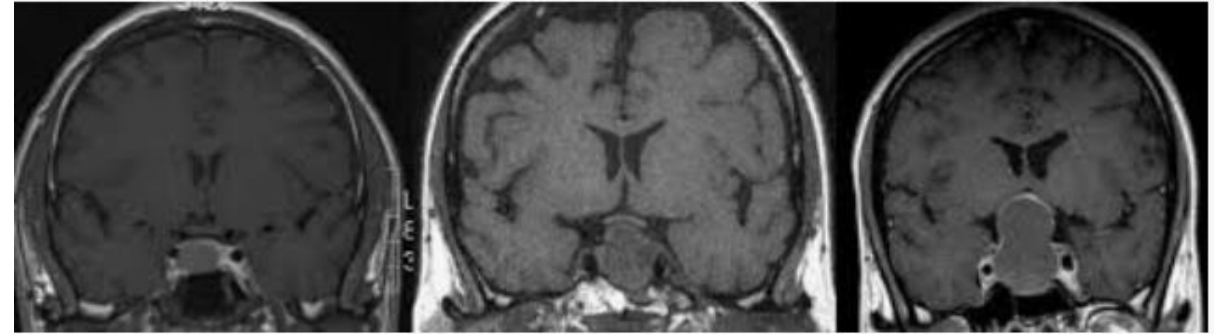


Sparsamt granulerade

- Mera aggressiva
- Yngre personer
- Sämre effekt av somatostatin analog

Etiologi till akromegali

- 99% hypofysadenom
- Ektopisk GHRH sekretion eller somatotrof hyperplasia är mycket ovanligt
- >70% makroadenom
- De flesta sporadisk förekommande
- Ärftliga syndrom med akromegali
 - MEN I
 - McCune Albright syndrom
 - Carney complex
 - AIP och GPR101 gen variationer



Symptom

- Akral tillväxt
- Prognatism
- Förstoring av tunga
- Hjärthypertrofi och hjärtsvikt
- Hypertension
- Svettningar
- Huvudvärk
- Diabetes typ 2
- Sömnapné
- Artros



Biokemisk diagnos

Slumpmässig GH < 0,4 µg/L eller nadir GH 0,4–1,0 µg/L (beroende på analysmetod) under OGTT exkluderar akromegali

Icke-supprimerad GH eller en paradox ökning i GH under OGTT talar för akromegali

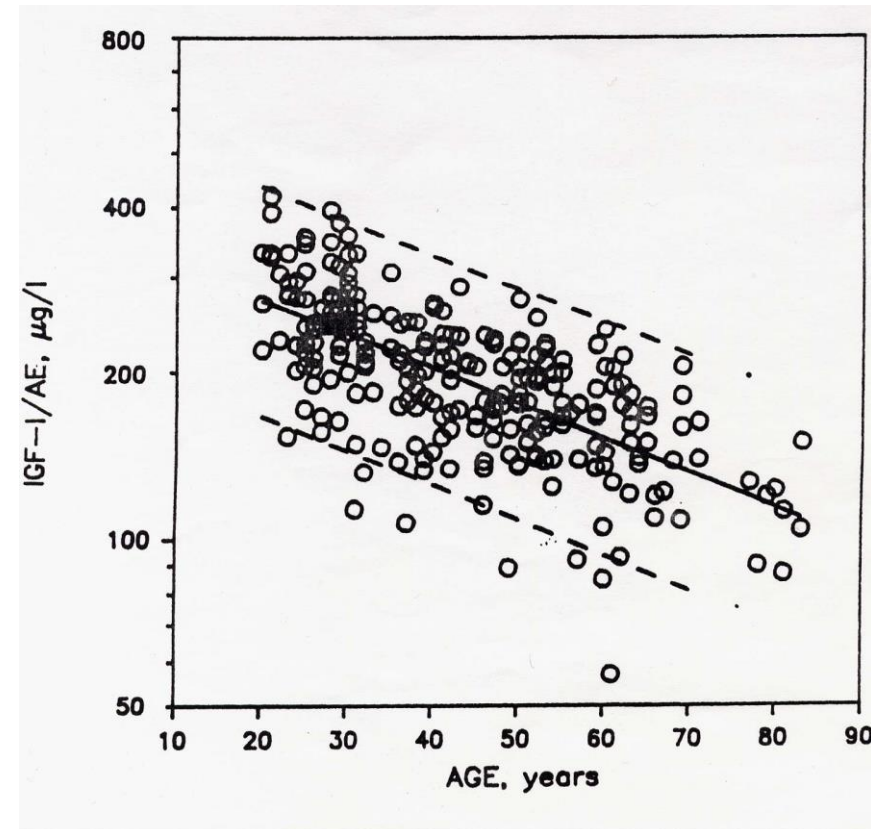
GH supprimeras inte under OGTT vid:

- Dålig kontrollerad diabetes mellitus
- Lever och njursjukdomar
- Östrogenbehandling
- Malnutrition
- Anorexi



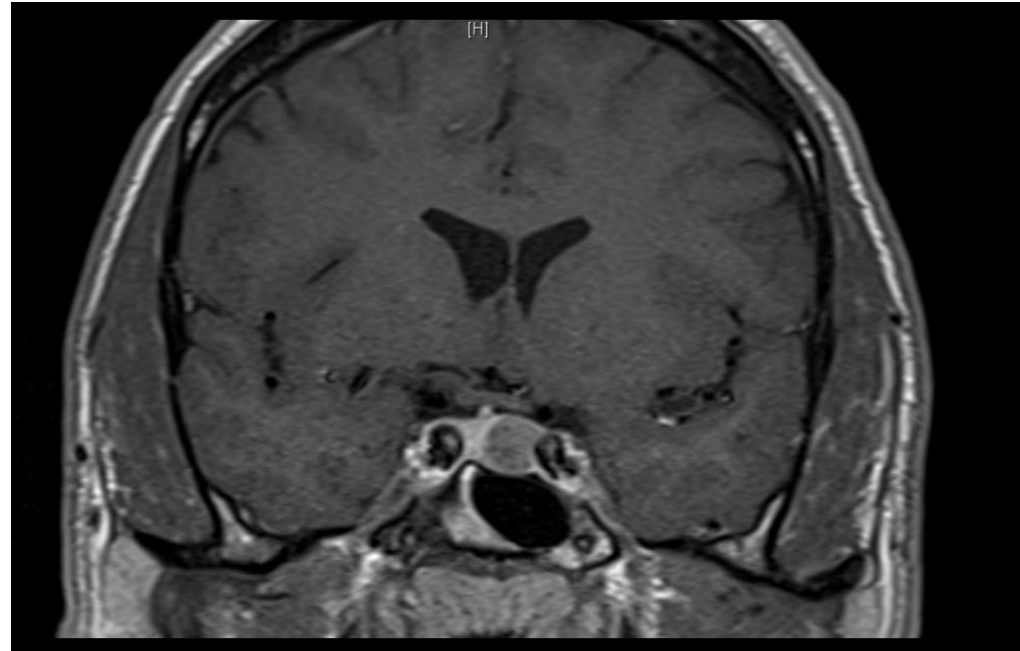
Biokemisk diagnos

- IGF-I över åldersspecifik referensområde
- Koncentration av IGF-I påverkas av:
 - ålder
 - kön
 - nutrition



Radiologi

- MR med gadolinium kontrast, CT vid kontraindikation
- GH producernde adenom kan vara hypointensa, isointensa, eller hyperintense på T2-viktade MR av hypofysen



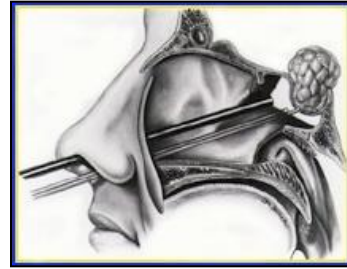
Mål med behandlingen

- Normalisering av IGF-I och minskning av GH till 0,4-1,0 ug/L då detta associeras med positiva lång-tids hälsoeffekter
- Minskning av tumörstorlek, lindra symptom och förbättra livskvalitet



Akromegali - behandling

- Kirurgi



- Medicinsk behandling



- Strålbehandling



Kirurgi är första hands behandling

- Transsphenoidal operation är vanligast
- Remission uppnås hos 75-90% med mikroadenom och hos 40-60% med makroadenom
- Komplikationer: övergående diabetes insipidus 8-9%, ny hypofysinsufficiens 6-7%, likvor läckage 2-3%,
- Remission efter reoperation av mikroadenom 54.3%, av makroadenom 27.5% och för adenoma med inväxt i sinus cavernosus 14.7%

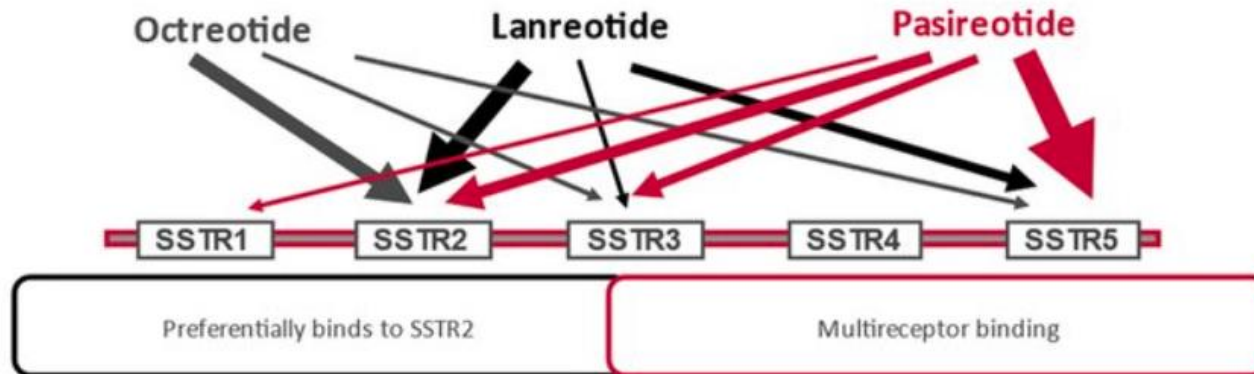


Medicinsk behandling i andra handra hand

- Vid persisterande GH hypersekretion efter kirurgi
- Första hands behandling till patienter med kontraindikation för operation eller som inte vill opereras
- Preoperativ medicinsk behandling rekommenderas inte rutinmässigt men kan ges till patienter med samsjuklighet som behöver optimeras innan operation



Somatostatin analoger (SRL)



Somatostatin analoger (SRL)

Octreotide/Lanreotide depotinjektioner

- Normaliserad IGF-I hos 30-50%
- Tumörvolym minskning 50%
- Positiva effektmarkörer:
 - Densely granulerade adenom
 - Hög SST2 uttryck
 - Hypointensa på T2 på MR
 - Ålder >40 år

Första hands medicinsk behandling

Pasireotide depotinjektion

- Normaliserar IGF-I 20%
- Tumörvolym minskning 20-50%
- Positiva effektmarkörer:
 - Sparsely granulerade adenom
 - Hög SST5 uttryck
 - Hyperintens på T2 på MR

Andra hands SRL behandling

Oral octreotide

- Till patienter med injektionsrelaterade problem
- Bibehållen IGF-I kontroll hos 60-70%

Biverkningar för alla SRL

- Illamående
- Diarre
- Gallstenar
- Hyperglykemi-diabetes (42% pasireotide)

Dopamin agonister

- Normaliserar IGF-I hos 30-40%
- Biverkningar: ortostatism, gastrointestinella obehag
- Används till patienter med
 samtidig hyperprolaktinemi
 immunohistokemi prolaktin och D2-R
 mild akromegali med IGF-I < 1,5 gånger övre normal gräns

GH receptor antagonist (pegvisomant)

- Normaliserar IGF-I hos 60-70%
- Stabil tumörvolym hos 70%, ökat hos 3-7%
- Övergående levertransaminas ökning, >3 gånger övre normal gräns hos 3%
- Andra hands medicinsk behandling
- Första hands behandling vid känt resistens mot SRL och inga problem med tumörstorlek

Kombination av medicinsk behandling icke godkänt- begränsade data

SRL-pegvisomant

- Normaliserad IGF-I hos 60-90%
- Pegvisomant sparande hos 50%

SRL-kabergoline

- Normaliserad IGF-I hos 30-40%

Kabergoline-pegvisomant

- Normaliserad IGF-I hos 28-68%



Strålbehandling (RT) tredje hands behandling

- Vid tumör tillväxt/refraktär till medicinsk behandling/kirurgi ej aktuellt
- Vanligaste stereotaktisk RT
- Normaliserar IGF-I 50-60%, tumör tillväxt >90%
- Nya hypofysinsufficienser: 17% med stereotaktisk RT, upp till 50% med fraktionerad RT, påverkan på synbanor <3%
- Långtidsrisker för sekundära hjärntumörer och neurokognitiv påverkan

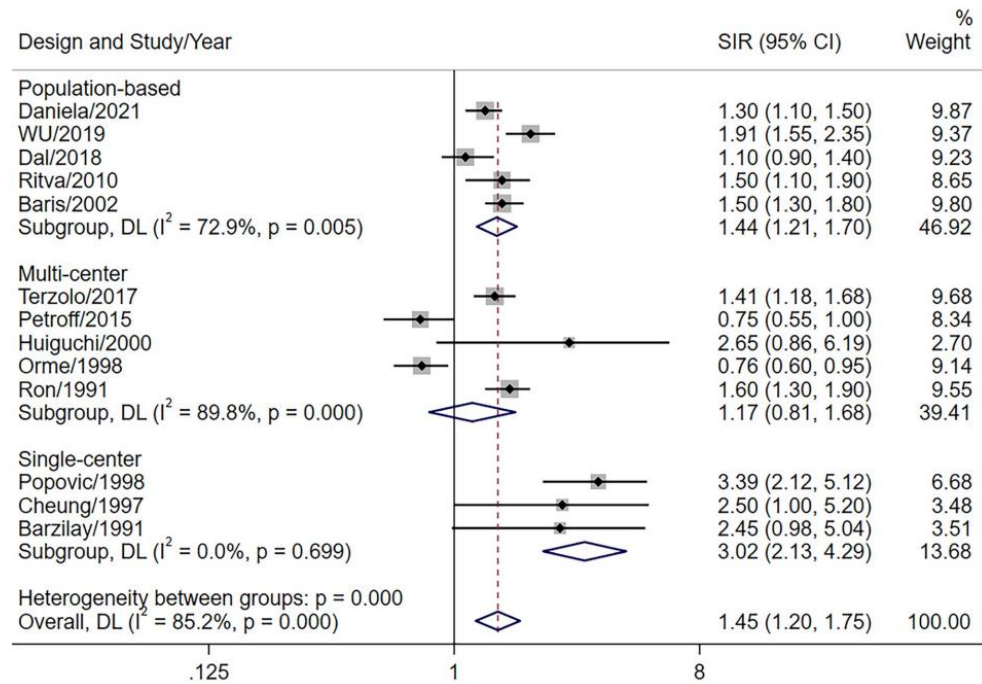


Samsjuklighet

- Diabetes mellitus 30%
- Hyperlipidemi 13-80%
- Hypertension 18-55%
- Hjärtsvikt 13-79%
- Artros, ledsmärtor 75%
- Carpal tunnel syndrom 19-64%
- Huvudvärk 60%
- Dålig livskvalitet
- Sömnapné 27-88%
- Risk för frakturer x3-8



Standardiserad cancer incidensratio (SIRs)



Meta-analysis av 19 studier

Cancer site	Actual	Expected	SIR	95% CI	p Value
Breast	38	39.91	0.95	0.67-1.31	.640
Lung	40	38.58	1.04	0.74-1.41	.431
Colon	26	21.11	1.23	0.80-1.80	.169
Rectum	7	10.25	0.68	0.27-1.41	.885
Thyroid	4	1.38	2.89	0.79-7.40	.052
Prostate	37	27.30	1.36	0.95-1.87	.044
All cancers	321	269.86	1.19	1.06-1.33	.001

Abbreviations: CI, confidence interval; SIR, standardised incidence rates.

Kohort studie 1845 patienter 1970-2016

Akromegali associeras med en ökat incidens av all cancer
Men inte thyroidea eller colon cancer

Mortalitet

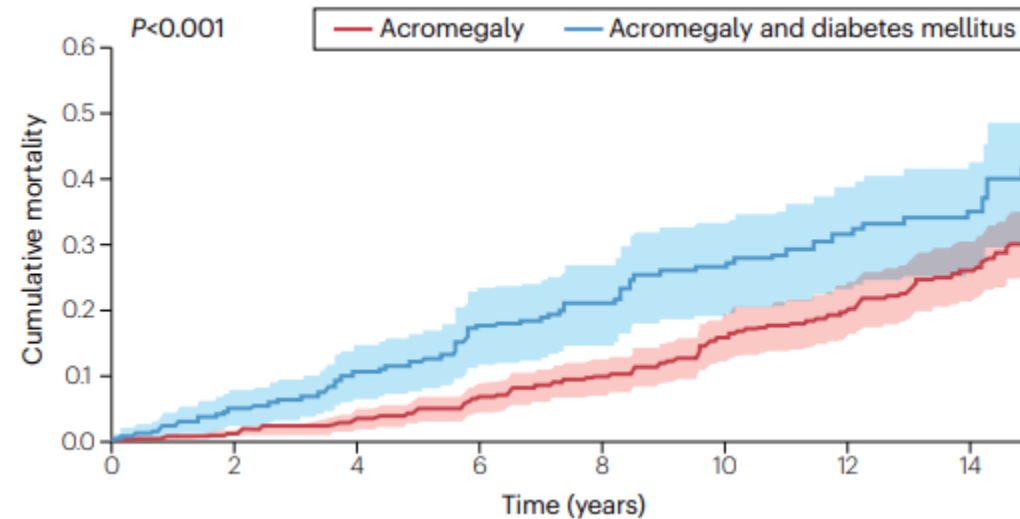
- Mortaliteten är ökat men sjunker med biokemisk kontroll
- Högre ålder, suprafysiologisk substitution av glucokorticoider, hypogonadism, and tidigare strålbehandling är alla associerade med en ökat mortalitet
- Risken är högst de första 5 år efter diagnos och minskar med normaliserade GH nivåer

Cause of death	SMR (95% CI), post-treatment GH Level		χ^2 test (p)
	<1 µg/L	1-2.5 µg/L	
Cardiovascular disease	1.30 (0.98-1.69)	1.38 (0.96-1.92)	.009
Cerebrovascular disease	1.17 (0.66-1.93)	1.38 (0.71-2.41)	.287
Respiratory disease	1.26 (0.84-1.82)	1.51 (0.92-2.34)	.039
All cancers	0.52 (0.36-0.72)	1.14 (0.81-1.55)	<.001
All-cause	1.03 (0.89-1.18)	1.38 (1.16-1.62)	<.001

Abbreviations: CI, confidence interval; GH, growth hormone; SMR, standardised mortality rates.

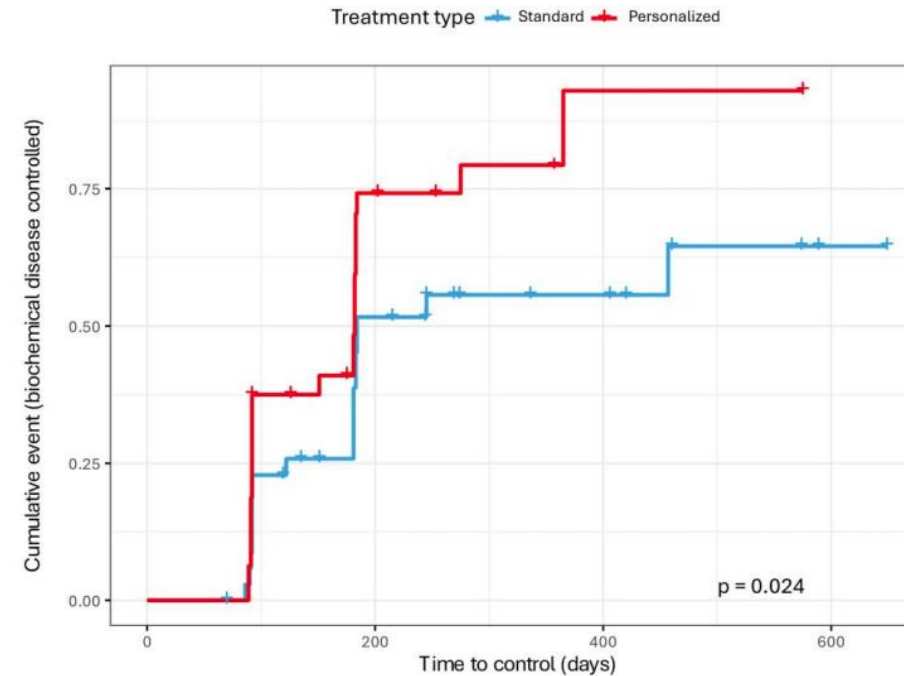
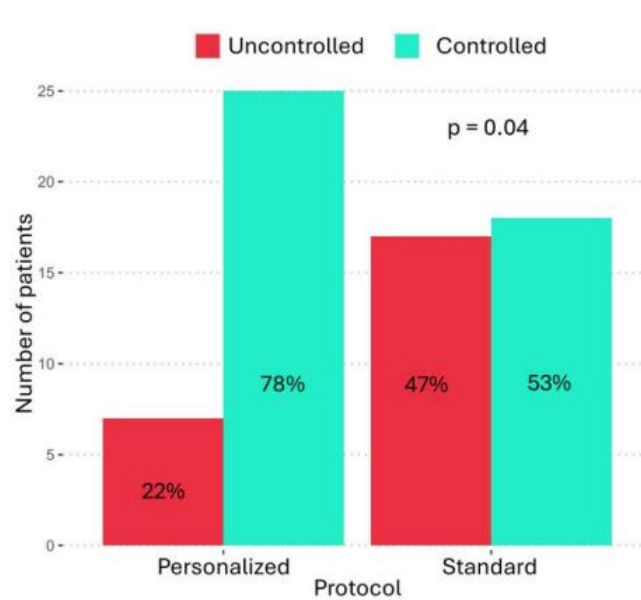
- Ingen ökat cancer mortalitet vid biokemisk kontroll
- Ökat mortalitet orsakas av kardiovaskulära och lungsjukdomar

Mortalitet hos patienter med akromegali med och utan diabetes mellitus



Mortaliteten ökat med 60% hos patienter med diabetes mellitus jämfört med patienter utan diabetes mellitus

Personalized medicine: The Acrofast study



85 patienter naïve eller inte i remission efter hypofysoperation
Randomiserat till standard behandling (första generation SRL) eller individualiserad treatment

Studien visade att individualiserad behandling resulterade i att ett större antal patienter uppnådde biokemisk kontroll efter en kortare tid

Akromegali och graviditet

- Nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus och hypertoni associeras med akromegali och behandling av akromegalin rekommenderas innan graviditet planeras
- Graviditet hos kvinnor med mild akromegali och utan samsjuklighet betraktas som oproblematiskt och behandling av akromegalin kan anstå till efter förlossning
- Somatostatin analoger och cabergoline kan användas till graviditet är konstaterad



Akromegali och graviditet

- Begränsade data avseende behandling med octreotid och lanreotid under graviditet men ingen teratogen effekt har rapporterats
- Pasireotide oklart
- Pegvisomant begränsade data
- Högt östrogen inducerar GH resistens och akromegali symptomen förbättras och seponering av medicinsk behandling tolereras vanligtvis väl



Akromegali och graviditet

- Under en normal graviditet kan hypofysen öka 45% i storlek
- Kvinnorna bör följas med ögonundersökning varje trimester
- Vid försämring MR hypofys
- Amning är inte kontraindicerad men fortsatt uppehåll med somatostatin analoger och pegvisomant under amning rekommenderas
- Efter förlossning sjunker östrogennivån påtagligt och akromegalisymptomen kan återkomma
- MR sella utan kontrast efter partus



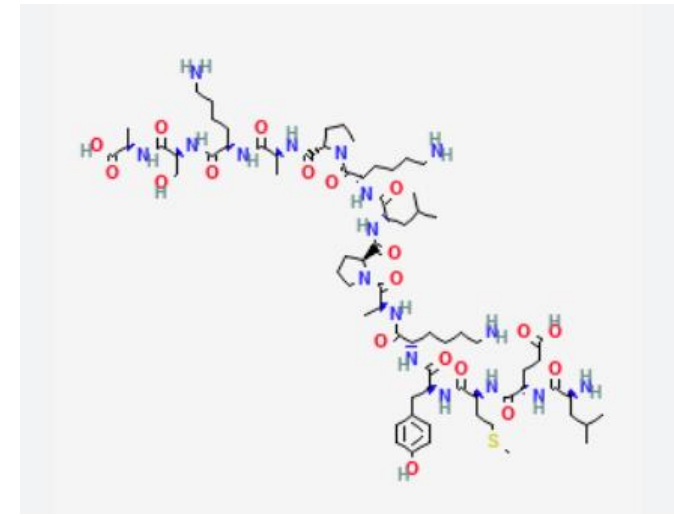
Diskrepans mellan GH och IGF-I värden

Pathological causes	Physiological causes	Pharmacological causes
- Liver disease	- Physical exercise	- Biotin and dietary supplements
- Insulin resistance and diabetes	- Gender	- Exogenous glucocorticoids
- Obesity	- Aging	- Oestrogens
- Malnutrition and eating disorders	- Pregnancy	- Selective oestrogen receptor modulators
- Chronic kidney disease	- Adolescence	- Testosterone
- Thyroid disorders		- Exogenous growth hormone
- Chronic inflammatory disorders (e.g. Crohn's disease, juvenile chronic arthritis, cystic fibrosis)		- Pegvisomant

Physiological/Pathological cause	Serum GH	Serum IGF-1
Physical exercise	↑	↑
Pregnancy	↑	↑
Adolescence	↑	N/↑
Liver diseases	↑	↓
Insulin resistance and diabetes mellitus	↑	↓
Obesity	↓	N/↓
Malnutrition and eating disorders (e.g. anorexia nervosa, bulimia)	↑	↓
Chronic kidney disease	↑/N	↓/N
Hypothyroidism	N/↓	↑
Hyperthyroidism	N/↑/↓	↑/↓
Chronic inflammation (e.g. Crohn's disease, juvenile chronic arthritis, cystic fibrosis)	↑	↓

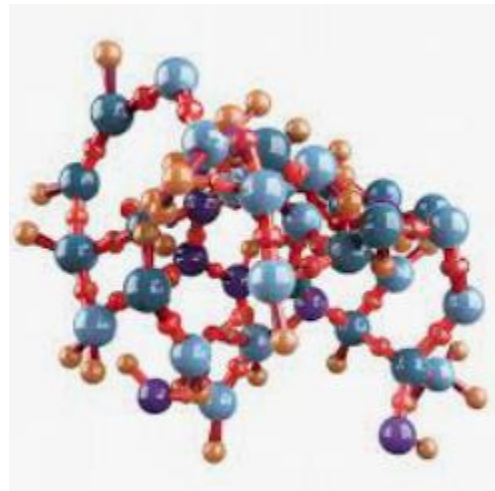
IGF-I analys

- Patienten kan tillhöra de 2,5% som ligger över referensnivå
- Variabilitet i analys
- Icke-adekvat åldersspecifikt normalintervall pga för litet normalmaterial
- Interferens av bindarproteiner
- Variation relaterad till ålder, kön, östrogenbehandling
- Faktorer relaterade till provtagning och hantering av prover



GH analys

- Cirkulerande GH består av olika former, som kan leda till olika resultat, vanligast 22 kDa isoformen (>90%)
- Typ av kalibrering, standardisering och fastställande av referensintervall



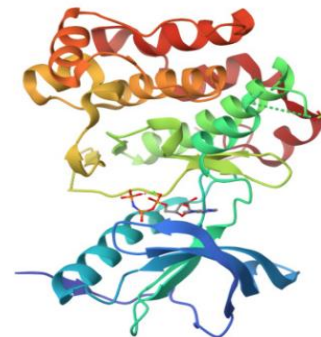
Tolkning av diskrepans mellan GH och IGF-I nivåer

- Fysiologisk orsak? Farmakologisk orsak? Patologisk orsak?
- Normalt GH och högt IGF-I kan ses hos 2-31% med mikromegali, patienter med symptom och hypofystumör: överväg behandling, utan hypofystumör: uppföljning
- Patienter efter behandling av GH-producerande hypofysadenom: försenat remission, tidigt recidiv, stålningseffekt



Moderat ökat IGF-I, intensifierad behandling?

- Resultat av IGF-I analyser kan variera substantiellt mellan assay, analys procedure och laboratorier
- Tolkning av IGF-I kräver assay-specifik, åldersrelaterad referens intervaller från mycket stora populationer
- Stora intra-individuella vecka till vecka variationer
- Hos patienter med moderat ökat IGF-I (1,0-1,3X ULN) bör man innan behandlingen intensifieras överväga omfattning av symptom, risker och kostnader, påverkan på livskvalitet och samsjuklighet



Sammanfattning

- Det finns ett flertal behandlingsmöjligheter för att kunna kontrollera GH sekretion hos de flesta patienter med akromegali
- 1:a hands behandling är kirurgi
- 2:a hands behandling är farmakologisk behandling som kan normalisera IGF-I hos de flesta, i några fall kan kombinationsbehandling övervägas
- 3:e hands behandling är strålbehandling- en möjlighet till selekterade patienter
- Den ökade risk för ett flertal komorbiditeter behöver uppmärksammas och behandlas

World Hormone Day 24 April

ESE har varje år den 24 april sedan 2022 haft en Hormone Day för att markera hormoners betydelse för hälsan

Det är ett mycket uppskattat och populärt initiativ och Hormone Day har blivit större och engagerar även utanför Europa. Dagen har därför ändrat namn till World Hormone Day.

I år fokuseras på att öka allmänhetens medvetenhet om vikten av god hälsa och de små stegen vi alla kan ta, samt att förbättra det politiska engagemanget för att uppmuntra till åtgärder.

En ny och omfattande verktygslåda har framtagits för att hjälpa med att markera och uppmärksamma dagen.

Länkar finns på SEFs hemsida

