



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Acromegaly : treatment and follow-up : the Leiden studies

Biermasz, N.R.

Citation

Biermasz, N. R. (2005, November 2). *Acromegaly : treatment and follow-up : the Leiden studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4334>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4334>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

17

Nederlandse samenvatting





SAMENVATTING

Acromegalie is een zeldzame aandoening die gepaard gaat met aanzienlijke morbiditeit en een verhoogde mortaliteit. Het overschot aan groeihormoon leidt tot de voor acromegalie zo kenmerkende grote handen en voeten en vergroving van het gelaat. Vanwege het zeldzame karakter van de ziekte wordt het leeuwendeel van de patiënten behandeld in een academisch centrum. Dit proefschrift beschrijft de lange-termijn biochemische en klinische resultaten van de behandeling van acromegalie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in de jaren tussen 1977 en 2002. In deze periode werden patiënten bij voorkeur in eerste instantie geopereerd door één in hypofysechirurgie gespecialiseerde neurochirurg. Indien nodig werd aanvullende behandeling gegeven met bestraling of somatostatine analogen.

Het Leidse acromegalie cohort is uniek: enerzijds vanwege de langdurige en complete follow-up, anderzijds doordat de behandelbeslissingen van meet af aan genomen werden op grond van dezelfde strenge biochemische criteria. Ziekteactiviteit werd gedefinieerd aan de hand van drie pijlers: groeihormoonconcentratie (< 5 mE/L), onderdrukte groeihormoonconcentratie na glucosebelasting (< 1 of < 2.5 mE/L) en insulineachtige groei factor-I' aangepast aan de leeftijd (IGF-I). De gebruikte criteria zijn thans algemeen aanvaard en inmiddels ook in zogenoemde 'consensus guidelines' vastgelegd.

Biochemische behandelingsresultaten van acromegalie

In **hoofdstuk 2** worden de korte- en lange-termijn resultaten van transsphenoidale chirurgie besproken. Kort na operatie zijn 60 tot 67% van de patiënten in remissie. Deze remissiepercentages zijn gunstig; andere, vergelijkbare series rapporteren percentages van 49–63%.

Het chirurgische succes bleek afhankelijk van de preoperatieve groeihormoonconcentratie maar niet van de tumorgrootte. In andere series zijn de ervarenheid van de chirurg, de preoperatieve GH concentratie en de tumorgrootte factoren bepalend voor het succes. Na tenminste 10 jaar follow-up (gemiddeld 16 jaar) kan geconcludeerd worden dat 41 tot 46% van de patiënten nog steeds genezen is door chirurgie alleen. Een percentage van 19% van de patiënten met een initiële remissie krijgt een (biochemisch) recidief. De goed gedocumenteerde, meestal milde, recidieven ontstonden in de loop van langdurige follow-up, één zelfs pas 10 jaar postoperatief. Bij jaarlijkse evaluatie werd een geleidelijke stijging van serum GH concentraties gezien voordat het recidief klinisch relevant werd. Het gevonden recidiefpercentage is niet bevestigd door andere studies. Echter, er zijn weinig andere lange-termijn studies, die bovendien strenge remissiecriteria aanleggen en patiënten met onvoldoende GH suppressie na een GTT beschouwen als een recidief.

De resultaten van combinatiebehandeling (chirurgie, radiotherapie en medicamenteuze therapie) in dit primair chirurgisch behandelde cohort zijn erg gunstig. In onze serie werd uiteindelijk bij 94 tot 96% van de patiënten controle c.q. remissie bereikt.

Een andere bevinding van deze studie was de goede positief en negatief voorspellende waarde van een enkele GH meting versus een dagprofiel met vier punten om actieve ziekte en remissie te onderscheiden. Hierdoor zou de efficiëntie van de follow-up kunnen worden verbeterd. Voorts werden bij 10 tot 30% van de patiënten discrepanties tussen de verschillende remissiecriteria waargenomen na operatie, bestraling en tijdens medicamenteuze therapie. Deze discrepanties, die overigens ook door anderen worden gerapporteerd, bemoeilijken de beoordeling van resultaten en vormen een dilemma voor de klinische praktijk.

In de **hoofdstukken 3 en 4** worden de resultaten van postoperatieve radiotherapie beschreven. Remissie wordt bereikt bij een toenemend aantal patiënten bij langduriger follow-up. Het aantal patiënten met een normaal IGF-I bedraagt na 5 jaar follow-up 60%, na 10 jaar 74% en na 15 jaar 84%. Vergelijkbare percentages worden gerapporteerd voor GH en gesupprimeerd GH. Na bestraling ontstaat bij een toenemend aantal patiënten uitval van de hypofysefuncties. Hypopituitarisme bestaat postoperatief bij 11%, 5 jaar na bestraling bij 29%, na 10 jaar bij 54% en na 15 jaar bij 58% van de patiënten.

De gemiddelde snelheid waarmee het groeihormoon daalde kon worden berekend. Aan de hand van de uitgangskonzentratie was het vervolgens mogelijk de duur tot normalisatie te schatten. Gemiddeld was het GH gehalte na 1 jaar 55% gedaald ten opzichte van de uitgangswaarde. Na 2 jaar bedroeg het percentage 65% en na 5 jaar 78%. Het schatten van de duur tot remissie kan klinisch relevant zijn voor het vaststellen van het moment waarop geprobeerd kan worden de tussentijdse behandeling met GH-suppressieve medicatie te staken. De 'GH verdwijncurve' benadrukt hiernaast het belang van een zo goed mogelijke chirurgische verwijdering van het adenoom (debulking) voor bestraling. Immers, bij een lagere uitgangswaarde treedt eerder normalisatie van de groeihormoon concentratie op.

Concluderend is postoperatieve bestraling een effectieve therapie voor GH overproductie. Niet te verwaarlozen nadelen van deze therapie zijn echter het trage therapeutische effect en het frequente voorkomen van hypopituitarisme. Radiotherapie is uit het behandelingsalgoritme verdwenen nu er effectievere medicamenten zijn en zal slechts nog worden toegepast bij de behandeling van de enkele patiënt met intolerantie of resistentie voor medicamenteuze therapie.

Het onderzoek naar het antwoord op de vraag of preoperatief medicamenteuze behandeling met een somatostatine analoog een gunstig effect heeft op de chirurgische resultaten, wordt in **hoofdstuk 5** beschreven. Er werd geen verschil in de operatieresultaten waargenomen tussen de 19 patiënten die voorbehandeld waren met subcutane octreotide therapie en 19 andere patiënten die zonder voorbehandeling werden geopereerd. Andere studies suggereren een beter chirurgisch resultaat na voorbehandeling, dat mogelijk verklaard zou kunnen door verkleining en/of verweking van het adenoom door octreotide. De a priori kans op remissie is natuurlijk mede afhankelijk van de expertise van de neurochirurg. Dit laatste zou een verklaring kunnen vormen voor de gevonden discrepanties. Bij gebreke van gerandomiseerde studies is het enige argument om preoperatief octreotide voor te schrijven, het

verminderen van symptomen van GH excess en het verkleinen van mogelijke operatierisico's bij patiënten met veel co-morbiditeit in de wachttijd voor de chirurgische ingreep.

In **hoofdstuk 6** wordt onderzocht of het doseringsinterval van Octreotide Long-acting Release (LAR) verlengd kan worden van 4 naar 6 weken bij patiënten met normale GH concentraties tijdens de reguliere vierwekelijkse behandeling. De GH concentratie steeg significant in de periode van 2 tot 8 weken na een injectie en deze stijging ging gepaard met een daling van de octreotide concentratie. Bij alle patiënten bleef echter het GH goed onderdrukt ($\text{GH} < 5 \text{ mE/L}$) tot en met 8 weken na een injectie. Bij langdurige behandeling met een zeswekelijks injectieschema bleven 13 van de 14 patiënten de gemiddelde GH concentraties stabiel en onder de 5 mE/L bij tevens stabiele octreotide concentraties. Echter, aan het eind van de follow-up steeg bij enkele patiënten de IGF-I concentratie boven de normale spreiding. Dit betekent mogelijk een minder effectieve GH suppressie en behoeft nauwkeurige follow-up. Met deze behandelingsstrategie kan desalniettemin een kostenbesparing van rond de 15 tot 20% van de huidige kosten voor somatostatine-analogen bij acromegalie bereikt worden. Inmiddels zijn onze resultaten bevestigd door een Britse studie, waarbij met een individueel doseringsschema zelfs een kostenreductie van circa 50% bewerkstelligd werd.

Klinische behandelingsresultaten van acromegalie

In **hoofdstuk 7** beschrijven wij de genormaliseerde overleving van primair operatief behandelde acromegalie patiënten. Van de 164 tussen 1977 en 2002 geopereerde patiënten overleden 28 patiënten gedurende de follow-up van ruim 2000 persoonsjaren. Dit leidt tot een gestandaardiseerde mortaliteit ratio van 1.3 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.87 – 1.87). Van de patiënten was 66% in remissie na chirurgie en 90% na combinatiebehandeling. Van belang voor de overleving in de eerste jaren na operatie waren vooral de preoperatieve duur van de ziekte en de direct postoperatieve glucose gesupprimeerde GH concentratie (in mE/L). Van de remissiecriteria was alleen een verhoogde IGF-I concentratie geassocieerd met een duidelijk verhoogde mortaliteit. Ook waren juist de seriële IGF-I concentraties en niet de seriële GH concentraties significant geassocieerd met overleving. Onze studie is de derde studie die op een correcte manier de voorspellende factoren van belang voor overleving in kaart heeft gebracht. Vele mortaliteit studies, waarop de thans geldende, 'veilige GH concentraties' gebaseerd zijn, zijn methodologisch niet juist opgezet, aangezien deze voor de voorspelling van overleving gebruik maken van gegevens verkregen aan het eind van de follow-up. In het bijzonder in bestraalde cohorten wordt hierdoor een bias geïntroduceerd, omdat een patiënt die langer leeft een grotere kans heeft op een normaal groeihormoon dan een patiënt die eerder overlijdt. Daarnaast hebben patiënten die uiteindelijk een 'veilige groeihormoonconcentratie' bereiken gedurende vele jaren een te hoog GH gehad.

Hoofdstuk 8 heeft betrekking op het onderzoek naar de kwaliteit van leven bij patiënten die zijn genezen na behandeling voor acromegalie. Vergeleken met controlepersonen was de kwaliteit van leven op verschillende vlakken verminderd. Het algemeen welbevinden,



pijn, fysiek en emotioneel functioneren, vermoeidheid, angst en depressie verdienen vermelding. Scores van een ziektespecifieke vragenlijst waren beter bij genezen patiënten dan bij patiënten met actieve acromegalie. Factoren die de kwaliteit van leven beïnvloeden, zijn bestraling (vermoeidheid en fysieke schalen), duur van de actieve ziekte (sociale isolatie en relatie), maar niet de hoogte van GH en IGF-I of de aanwezigheid van hypofyse-uitval. Patiënten die met octreotide werden behandeld gaven aan dezelfde kwaliteit van leven als de andere patiënten. Een interessante bevinding is dat patiënten die genezen waren na alleen operatie een voordeel bleken te hebben ten opzichte van patiënten die – al dan niet na bestraling- hypofyse-uitval hadden of aanvullende behandeling nodig hadden in de follow-up. Concluderend blijkt acromegalie persisterende effecten te hebben op de kwaliteit van leven, ook na langdurige genezing.

Hoofdstuk 9 ziet op de prevalentie van co-morbiditeit bij genezen acromegalie. Na gemiddeld 12 jaar genezing kwam hypertensie voor bij 37% van de patiënten, gewrichtsklachten bij 77% en diabetes mellitus bij 11%. Vergeleken met Nederlandse controledata lijkt de prevalentie van hypertensie vooral bij oudere patiënten verhoogd. Diabetes mellitus lijkt niet vaker voor te komen bij gecureerde acromegalie, maar de prevalentie van gewrichtsklachten is sterk verhoogd. Daarbij hadden gewrichtsklachten een sterke invloed op kwaliteit van leven scores.

Wij hebben onderzocht of de normale tot hoge botmineraaldichtheid (BMD), zoals gerapporteerd in de meeste studies over actieve acromegalie, gehandhaafd blijft tijdens de follow-up na genezing (**hoofdstuk 10**). In een cross-sectionele studie werd bij 79 patiënten na gemiddeld 10 jaar genezing de BMD aan heup en wervelkolom gemeten. Alle mannelijke en premenopauzale vrouwelijke patiënten met uitval van de gonadale as waren adequaat gesubstitueerd. De BMD bleek normaal tot hoognormaal, ook bij patiënten die tenminste 5 jaar genezen waren. Hierbij was er gemiddeld een normale botturnover.

De prevalentie van osteoporose was 15% bij mannen en vrouwen. Factoren van invloed op de BMD van de heup, die vooral bestaat uit corticaal bot, waren hypofysebestraling en de duur van de follow-up na genezing. Na circa 15 jaar werd er gemiddeld een lagere BMD van de heupen gemeten. Samenvattend blijven de anabole effecten van GH aanwezig tot in elk geval 10 jaar na de genezing. Groeihormoon lijkt een verschillend effect op corticaal en trabeculair bot te hebben. Deze bevinding is ook gevonden in andere klinische en histomorfometrische studies. De sterke invloed van bestraling op de heup BMD is mogelijk te verklaren door de verminderde GH secretie, die laat na bestraling optreedt.

Dynamische testen in de follow-up van acromegalie

Hoofdstuk 11 beschrijft een nieuwe intraveneuze octreotidetest. De respons op 50 µg octreotide werd onderzocht bij 98 ongeselecteerde patiënten met actieve acromegalie. Hoewel de individuele octreotide gevoeligheid verschilt, daalde de GH concentratie in bijna alle gevallen tenminste 50%. De uiteindelijk bereikte minimale GH concentratie tijdens de test



is voornamelijk afhankelijk van de basale GH concentratie. Bij de 18 patiënten die overigens op andere gronden dan vanwege de octreotidetest met octreotide LAR behandeld werden, was er een goede correlatie tussen de minimale GH concentratie tijdens de test en de GH concentratie tijdens therapie. Een GH concentratie < 5 mE/L tijdens de test had een sensitiviteit en specificiteit van 100% voor het voorspellen van de GH concentratie tijdens chronische therapie. De voorspellende waarden voor het bereiken van een normale IGF-I concentratie waren minder goed. Concluderend is de test een goede voorspeller van de uitkomst van behandeling met octreotide LAR. Het is zinvol om een dergelijke test te verrichten voor start van de therapie, omdat het maanden duurt voordat de werking van depotpreparaat beoordeeld kan worden. Voorts lijkt het van belang om door middel van chirurgische debulking te proberen een zo laag mogelijk uitgang-GH concentratie te bereiken, aangezien het resultaat somatostatine analogen afhankelijk is van de uitgangswaarde.

In **hoofdstuk 12** onderzoeken wij de voorspellende waarde van een postoperatief persisterende paradoxale reactie op thyrotropin releasing hormone (TRH), die aanwezig is bij ongeveer de helft van de patiënten met actieve acromegalie. Bij patiënten in remissie na chirurgie kon een recidief voorspeld worden als de GH stijging na TRH groter dan 3.75 mU/L was, indien zij preoperatief een paradoxale reactie op TRH hadden getoond. Deze waarde werd door middel van receiver operator characteristic (ROC) curve analyse vastgesteld. Het uitdrukken van een 'paradoxale reactie' in een absolute in plaats van een percentuele stijging, is nieuw. Genezen patiënten, die ondanks normale GH concentraties na TRH een paradoxale stijging laten zien, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontstaan van een recidief. Het ligt voor de hand de grens van 3.75 mE/L aan te passen aan de nieuwe GH bepaling (immunofluorometrische assay). Verder is het mogelijk dat bij deze nieuwe gevoeliger bepaling de GTT op zich al sensitiever is voor het detecteren van patiënten met een minimale restactiviteit, zodat de TRH test in de toekomst minder gebruikt hoeft te worden.

GH secretie tijdens octreotide LAR behandeling en bij zeldzame vormen van acromegalie

In **hoofdstuk 13** onderzoeken wij de GH secretie bij patiënten met actieve acromegalie tijdens langdurige octreotide LAR behandeling met metingen van de GH concentratie elke 10 minuten gedurende 24 uur. De resultaten werden met mathematische technieken geanalyseerd. De GH secretie werd met gemiddeld 86% onderdrukt door remming van de basale en de pulsatiele secretie. Verder werd de secretie regelmatig. De bij actieve acromegalie afwijkende secretiekenmerken, te weten de toegenomen piekhoogte, frequentie, basale GH secretie en irregulariteit, bleven elk afwijkend tijdens octreotide LAR. Een succesvolle transphenoidale chirurgische behandeling is derhalve de enige therapie voor acromegalie die kan leiden tot normalisatie van de bovengenoemde afwijkende secretiekenmerken.

In **hoofdstuk 14** worden de klinische karakteristieken en behandelingsresultaten van drie patiënten met een zeldzame groeihormoon-releasing hormoon (GHRH) producerende tumor beschreven. De klinische en biochemische kenmerken van ectopische GHRH secretie zijn niet

te onderscheiden van het GH exces syndroom veroorzaakt door een hypofyseadenoom. Soms kan deze zeldzame diagnose worden gesteld doordat een hypofyseadenoom ontbreekt en er sprake van GH celhyperplasie, en soms doordat de ectopische GHRH producerende tumor (meestal gelokaliseerd in de long) bij toeval wordt aangetroffen. Twee patiënten die niet door operatie gecureerd konden worden, worden gedurende lange tijd succesvol met somatostatine analogen behandeld, en zijn er geen aanwijzingen dat de vermoedelijke metastasen groeien. De secretiekenmerken van het groeihormoon van deze patiënten verschillen niet van die van patiënten met 'gewone' acromegalie.

Medicamenteuze behandeling

In het reviewartikel dat is afgedrukt in **hoofdstuk 15**, zijn de resultaten van verschillende therapieën voor acromegalie samengevat. Operatie en behandeling met somatostatine analogen bereiken vergelijkbare remissiepercentages van ongeveer 50%. Octreotide LAR lijkt bij een iets hoger percentage controle te bereiken dan het andere depotpreparaat Lanreotide Slow Release (SR). Van Lanreotide Autogel, een subcutaan depotpreparaat, zijn te weinig gegevens bekend voor een verantwoorde vergelijking. De kosten van (levenslange) medicamenteuze therapie zijn zeer hoog. Dit geldt zeker voor de GH receptor antagonist Pegvisomant. Als initiële behandeling van voorkeur staat momenteel transssphenoidale chirurgie of behandeling met somatostatine analogen ter beschikking. De keuze tussen deze varianten hangt af van verschillende factoren, waaronder co-morbiditeit en contra-indicaties, beschikbare (chirurgische) ervaring, de grootte en uitbreiding van de tumor, en de octreotidegevoeligheid van de tumor. De omstandigheden van de individuele patient zullen uiteindelijk doorslaggevend zijn bij het bepalen van de behandelingsmethode.