



A. Adamidou

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum: Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel

Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten

Charité Campus Virchow-Klinikum

www.stoffwechselzentrum.de

www.Seltene-Stoffwechselkrankheiten.de



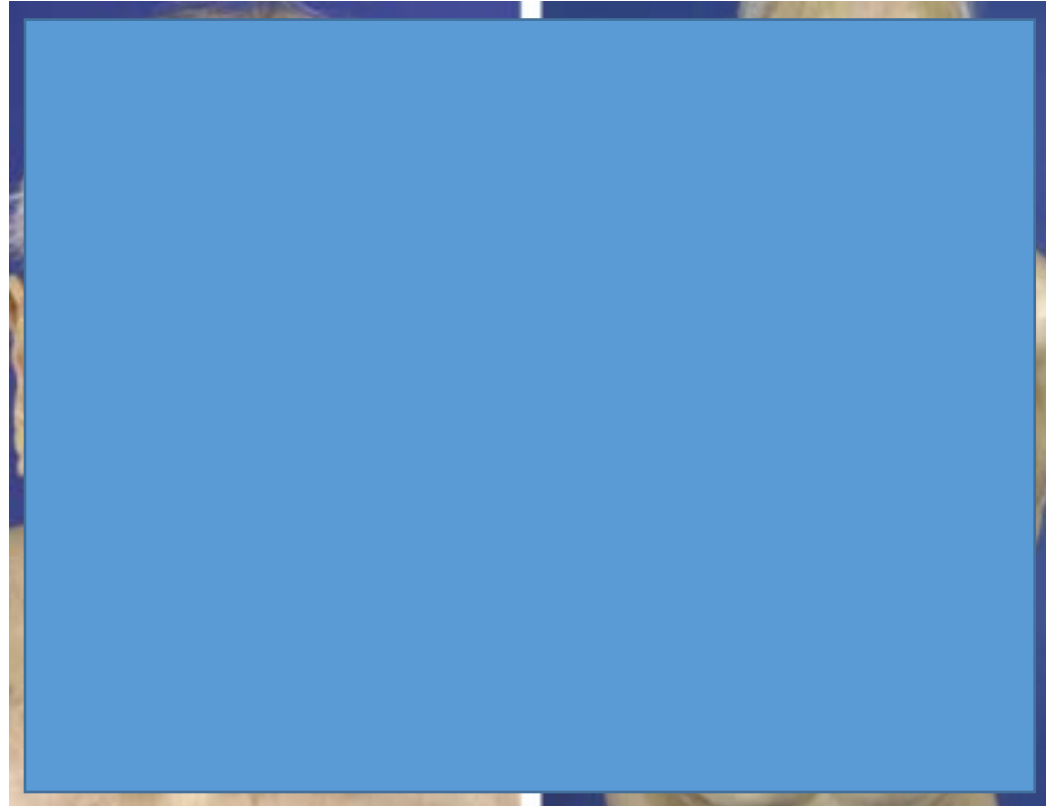
Hypophysäre Hormonmangel Themen

- Klinische Diagnostik und Symptomatik
- Endokrinologische Tests
- Therapie
- Therapiemonitoring



Hypopituitarismus Definition

Störung der Produktion und Ausschüttung der Hormone des Hypophysenvorderlappens





Hypophysäre Hormonmangel

Ätiologie

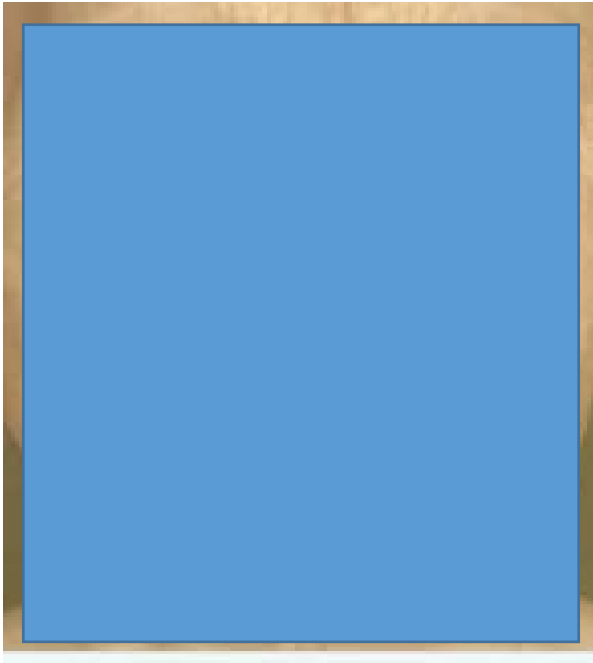
- Adenome/Raumforderungen mit Verdrängungserscheinungen
- Operation oder Bestrahlung
- Infiltrative, granulomatöse, Autoimmun- Erkrankungen
- Infektionen mit Befall der Schädelbasis
- Sheehan-Syndrom
- Hypophysenapoplex (endokrinologischer Notfall)
- Hypophysenstielverletzungen



Corticotrope Achse

Sekundäre NNR-Insuffizienz

Leitsymptome:



- Adynamie
- Müdigkeit / Leistungsminderung
- Hypotonie bis zum Schock
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Nausea
- Vomitus
- Blasses Hautkolorit



Sekundäre NNR-Insuffizienz Diagnostik

Basales Serum-Cortisol um 08:00 Uhr morgens

~ Referenzbereiche: >18 J 124 - 388 nmol/l morgens (7 - 10 Uhr)

Keine NNR-Insuffizienz
NNR-Insuffizienz

>388 nmol/l (13,96 µg/dl)
< 124 nmol/l (4,46 µg/dl)

„Graubereich“

124-200 nmol/l → Funktionstestung



Sekundäre NNR-Insuffizienz

Funktionstestung Insulinhypoglykämie Test

Testprinzip:

Durch die Insulinhypoglykämie (Unterzuckerung) wird der Körper in eine Stress-Situation versetzt und reagiert mit der Ausschüttung von Stresshormonen

ACTH und Cortisol

GH

Kontraindikationen:

- koronare Herzerkrankung
Zustand nach Herzinfarkt
- zerebrales Krampfleiden
- Zustand nach Apoplex
- Diabetes mellitus



Corticotrope Achse Funktionstestung

Insulin Hypoglykämie Test (0,10-0,15 IE Insulin/kg KG)

Ergebnisse:

- ✓ Cortisol auf $> 18 \mu\text{g/dl}$ stimulierbar: Ausschluss einer NNR-Insuffizienz
- ✓ ACTH - Anstieg auf das 2- bis 4 fache des Basalwertes



Sekundäre NNR-Insuffizienz

Funktionstestung

CRH Test (= Corticotropin-Releasinghormon-Test):

- bei V.a. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ungeklärter Ätiologie
- nach neurochirurgischen Operationen
- Kontraindikationen für Insulin Hypoglykämie Test

Ergebnisse:

- ✓ Cortisol auf $> 18 \mu\text{g/dl}$ stimulierbar: Ausschluss einer NNR Insuffizienz
- ✓ ACTH –Anstieg auf 2- bis 4 fache des Basalwertes



Sekundäre Nebenniereninsuffizienz Substitutionstherapie

- SubstitutionsTx: Hydrocortison → \emptyset 15-20 mg/d in 2-3 Einzeldosen pro Tag, z.B. 10 – 5 - 5 mg/d (15 – 5 – 0 mg/d)
- Zirkadiane Cortisol Sekretion [Cortisol max] ~ 6 Uhr
- Erhaltungstherapie: sollte die niedrigste ausreichende Dosis angewendet werden



Sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Therapiemonitoring

- Therapiemonitoring ~ Klinik

Nicht sinnvoll:

- Serum-Cortisol
- Urin-Cortisol

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit und Bauchschmerzen
- Müdigkeit
- Adynamie
- Eingeschränkte Leistungsfähigkeit



Zeichen eines drohenden Corticoid-Mangelzustandes

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Unterzuckerungen (Kältschweißigkeit, Herzmisse, Hunger)
- Niedriger Blutdruck, Schwindel
- Antriebsarmut, Reizbarkeit oder Apathie
- Gewichtsabnahme
- Flüssigkeitsmangel
- Langsamer Herzschlag
- Kreislaufkollaps
- Schock mit teiler Bewusstlosigkeit
- Verschiebung der Blutsalze

Die Behandlung des Patienten erfolgt durch

Hausarzt _____

Betreuende endokrinologische Institution _____

Datum/Unterschrift behandelnder Arzt _____

Wichtige Informationen

- Injektionen sind grundsätzlich entsprechend der Empfehlungen der STIKO ungeschützt möglich, bei lebendiger Impfnaktion sollte die Glucocorticoid-dosis gesteigert werden.
- Hydrocortison wirkt u.a. in der Leber durch das Enzym CYP3A4 abgebaut. Bei längerfristiger Einnahme von Medikamenten, die die Aktivität von CYP3A4 erhöhen (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskrautextrakt, Mitomycin), muss ggf. die Hydrocortison-Dosis gesteigert werden. Bei Medikamenten, die den Abbau verlangsamen (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Aprepitant, Voraprost, Orlistat, HIV-Proteaseinhibitoren), muss ggf. die Dosis reduziert werden. Die Dosisanpassung sollte jeweils mit dem behandelnden Endokrinologen besprochen werden.
- Im Rahmen einer Schwangerschaft muss die Corticoid-Dosis individuell angepasst werden und eine engmaschige endokrinologische Betreuung der Patientin gewährleistet sein.

Für den Zoll

Diese Person führt zur Aufrechterhaltung einer Hormonersatztherapie ein Spritzenbesteck und/oder einen Pen als Injektionshilfe sowie Hydrocortison und/oder andere Medikamente mit sich.

For customs

This person is undergoing continuous hormone replacement therapy, and for this reason is carrying an injection device/pen, hydrocortisone and/or other drugs.



Die Erstellung des Ausweises erfolgte in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

Fachliche Beratung durch:

- Prof. Dr. Ct. Schmidt, Schwerpunkt Endokrinologie u. Diabetologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Erlangen
- PD Dr. M. Quinkar, Bereich Klinische Endokrinologie, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. M. Fassnacht, Medizinische Klinik und Poliklinik IV - Endokrinologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

NOTFALL-AUSWEIS
für Patienten mit einer Hormonersatztherapie bei
Erkrankungen der Hirnanhangdrüse oder der Nebennieren
EMERGENCY HEALTH CARD
for patients with hormone replacement therapy due to diseases
of the pituitary or adrenal gland

Dieser Patient leidet an einer Insuffizienz des Hypophysären-adrenalen Systems, d.h. einem Mangel an Cortisol.

This person is suffering from a disease of the pituitary-adrenal system. In emergency situations a glucocorticoid (at least 100mg hydrocortisone) has to be administered immediately i.v. or i.m. The patient might carry an emergency ampoule or suppository nor rectal application with him/her.



Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.
www.glandula-online.de

Mitglied der ADGE



Bei Komplikationen bitte umgehend die
Nahaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses
oder einen Notarzt kontaktieren.



Foto

Name / surname _____ Vorname / first name _____

Geburtsdatum / date of birth _____

Anschrift / address _____

Telefon / phone _____

im Notfall zu benachrichtigen / in case of emergency to be informed

Bitte führen Sie diesen Ausweis stets bei sich

Diagnose

Dauerhafte Substitution (Dosis/Tag)

1. _____
Glucocorticoid

2. _____
Mineralcorticoid (nur für Patienten mit primärer NN-Insuffizienz)

3. _____
L-Thyroxin

4. _____
Sexualhormon

5. _____
Samatropin

6. _____
Desmopressin

_____ weitere wichtige Medikamente

Situationen, in denen ein Corticoid-Mangel droht, der mit der Gabe von Hydrocortison (oder im Notfall mit jedem anderen Glucocorticoid) substituiert werden muss

Fieber	> 37,5 °C > 38,5 °C > 39,5 °C	doppelte Dosis dreifache Dosis vierfache Dosis. Arztkonsultation notwendig!
Geringe Belastung	Erdklima Körperliche Belastung (z. B. weiter Spaziergang, Zahnarztbesuch)	1,5-fache Dosis
Mittlere Belastung	Infektion mit ambulanter Antibiotika-Gabe einmaliges Erbrechen/Durchfall Körperliche Belastung (z. B. Bergwandern)	doppelte Dosis
Starke Belastung	Schwere Infektion mit intra- venöser Antibiotika-Gabe mehrfaches Erbrechen/Durchfall	dreifache Dosis (aber mind. 50mg) / ggf. i.v. oder Zäpfchen
sehr starke Belastung	schwerer Unfall Schock Bewusstlosigkeit beginnt	100 mg i.v. und anschl. weiter 100mg in 24h
Operationen	ambulant stationär (Volnarkose)	20 mg am OP Tag OP Tag: 200 mg i.v. 1. Folgetag: 150 mg i.v. 2. Folgetag: 100 mg i.v. anschl. je nach Zustand epitrichen i.v. oder oral 100mg/ml Körperoberfläche i.v. / 24 h
	Kind	

Hydrocortison wirkt nur 6-8 Stunden und muss deshalb bei länger andauernden Problemen mehrfach täglich gegeben werden.

Abbildung 1: Neuer Notfallausweis des Netzwerks für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V. (www.glandula-online.de/cms/cms/front_content.php).



Sekundäre NNR-Insuffizienz interkurrenten Erkrankungsepisode

Tägliche p.o. Dosis

- leichten Infektionen (Erkältung)
- bei leichtem Fieber
- kleineren chirurgischen Eingriffen (Zahnarztbesuch)
- Tagesdosis ↑
Schema: morgendliche
Erhaltungsdosis 2-3x/d (alle 8 h)

**P.S. Nach Abklingen der interkurrenten
Erkrankungsepisode → normale
Erhaltungsdosis**

i.v. Verabreichung von Hydrocortison

- Erbrechen und/oder Durchfall
- schwere Infektionen
- hohem Fieber jeglicher Ursache
- schweren Unfällen
- Operationen unter Narkose



Thyreotrope Achse

Sekundäre Hypothyreose

Diagnostik

- fT4
- fT3
- basales TSH (niemals basales TSH alleine!)

Bei Auffälligkeiten z.B. niedrigem fT4 und niedrigem TSH



TRH-Stimulations Test

Leitsymtomen

- Allgemeine Verlangsamung in Kognition, Sprache und Bewegung
- Heiserkeit
- Teigig-trockene Haut
- Kalte Akren
- Kälteempfindlichkeit
- Obstipation
- Periorbitales Myxödem



Thyreotrope Achse





Sekundäre Hypothyreose Therapie

Bioverfügbarkeit Levothyroxin p.o. →

- 80% auf *nüchternen* Magen am Morgen (30 – 60 Min vor dem Essen)
- Serumhalbwertszeit beträgt 7 Tage

Therapiemonitoring:

- **TSH-Bestimmung nicht sinnvoll**
- fT4 sollte im Normbereich liegen
- Nach Dosisanpassung von L-Thyroxin → nach 6 Wochen erneute Bestimmung von fT4 sinnvoll



Gonadotrope Achse (LH/FSH)

Hypogonadismus des Mannes

Leitsymptomen:

- Verminderte Körperbehaarung, fein-fältelige Haut
- Gynäkomastie
- Rückgang der fettfreien Körpermasse und Muskelstärke
- Osteoporose
- Hitzewallungen
- Schlafstörungen
- Metabolisches Syndrom
- **Libido ↓**
- Erektile Dysfunktion
- Kleine Hoden (nach langer Dauer)
- Männliche Infertilität
- Stimmungsschwankungen, Erschöpfung und Aggressivität



Gonadotrope Achse (LH/FSH)

Hypogonadismus des Mannes





Gonadotrope Achse (LH/FSH)

Hypogonadismus der Frau

Leitsymptomen

- Amenorrhoe
- Infertilität
- Systemische und lokale Östrogenmangelercheinungen
 - Hitzewallungen
 - Dyspareunie
 - Lipidoverlust



Hypogonadismus

Basale Hormondiagnostik

Diagnostik bei den Männer

- ❖ Testosteron
- ❖ Basales FSH und LH
- ❖ Gegebenfalls GnRH – Stimulationstest

anormalen SHBG-Spiegel → freie Testosteron (mit Einschränkung)

Diagnostik bei den Frauen

- ❖ Östradiol
- ❖ Basales FSH und LH
- ❖ Gegebenfalls GnRH - Stimulationstest



Gonadotropen Achse Therapie Mann

- Substitutionstherapie von Sexualhormonen um die Symptomen des Mangels zu beheben
- Fertilitätstherapie
 - hCG = Humanes Choriongonadotropin
 - FSH



Präparate zur Testosteronsubstitution

Applikation	Substanz	Medikamente
intramuskulär	Testosteronenanthat 250 mg / 2–3 Wochen	Testoviron® Depot 250
	Testosteronundecanoat 10-12 Wochen	Nebido® 1000mg
transdermal	Testosteron 50–125 mg in 5 g Gel täglich	Androgel® 25/50 mg Testogel® 25/50 mg Tostran® 20 mg
	Pflaster	Testopatch® 1,2/1,8/2,4 mg/24 h
oral	Testosteronundecanoat 3–4 Kapseln à 40 mg täglich	Andriol® Testocaps



Überwachung unter Testosteronersatztherapie Empfehlungen der European Association of Urology

- Therapieziel

Serumwerte von Testosteron im unteren bis mittleren Normbereich

- Monitoring

- Knochenmineraldichte
- Hämatokrit
- Prostata Status: jährlich urologische Vorstellung
- kardiovaskuläre Komorbidität: engmassige kardiologische Betreuung



Gonadotropen Achse

Kontraindikationen einer Substitutionstherapie

Kontraindikationen einer Testosteronbehandlung

- Prostatakarzinom
- PSA > 4 ng/mL
- Mammakarzinom
- Männliche Infertilität und Kinderwunsch
- Hämatokrit > 50 %
- Schwere Symptome der unteren Harnwege aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie



Gonadotropen Achse HET bei der Frau

Nicht-hysterektomierten Frauen

- Kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe → Endometriumprotektion
 - Sequenzielle Gabe (12-14 Tage pro Zyklus, mindestens 10 Tage)
 - Kontinuierliche Gabe (über die ganze Zykluslänge)
 - Intrauterines gestagenhaltiges System (IUS) „off-label-use“

Hysterektomierten Frauen

- Monotherapie mit Östrogenen
 - Natürliche Östrogene: Estradiol;
 - Oral (Femoston)
 - Pflaster (Dermestril),
 - Gel (Estreva, Gynokadin)



Gonadotropen Achse

Kontraindikationen zur HET bei der Frau

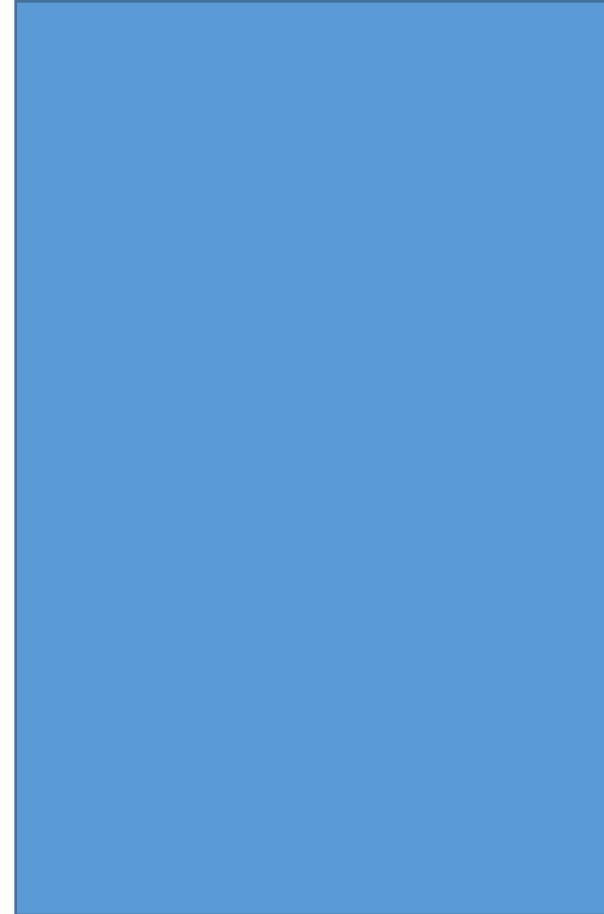
- Ostrogensensible Karzinome (Mamma, Uterus)
- Leber- und Galleerkrankungen
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- schwere Hypertonie
- schwere Fettstoffwechselstörung
- arterielle oder venöse Thrombose/Thrombophilie
- Depression
- Migräne mit neurologischen Ausfällen
- Schwangerschaft



Somatotrope Achse Wachstumshormonmangel

Leitsymptomen: Unspezifische
Symptome betreffend die

- Lebensqualität
- Körperzusammensetzung/
fettfreie Masse
- Leistungsfähigkeit
- Gelegentlich Hypoglykämien





Somatotrope Achse Wachstumshormonmangel





Somatotrope Achse Diagnostik

- IGF-1 Spiegel → allein nicht ausreichend
- Funktionstestung
 - Kombiniertes GHRH-Arginin-Stimulationstest
 - GHRH 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG Bolus+ Arginin 0,5 g/kg KG max 30 g 500 ml NaCl 0,9% über 30 Min
 - Ergebnis: GH Anstieg auf $< 4-9 \mu\text{g}/\text{l}$ → schwerer Mangel
 - Insulin Hypoglykämie Test
 - 0,10 IE Insulin kg/KG
 - Ergebnis: GH Anstieg auf $< 3 \mu\text{g}/\text{l}$ → schwerer Mangel



Somatotrope Achse

Therapie Wachstumshormonsubstitution

Indikation:

- ❖ Patienten mit ausgeprägtem GH-Mangel
und
- ❖ Ausfall von mindestens einer weiteren Achse

Medikation

- Wachstumshormon erfolgt täglich s.c. vor dem Schlafengehen
- Einschleichend niedrig dosiert mit 0,15 mg/d beginnen
- alle 2 Monate nach IGF-1 Serumspiegel Dosis wird angepasst
- Erhaltungsdosis im Allgemeinen 0,15-0,70 mg/d



Somatotrope Achse Therapie

Therapieziel:

- Anheben des IGF-1 Serumspiegels in den alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich ($\pm 1SD$)
- Nach dem 65. LJ. wird die Therapie beendet

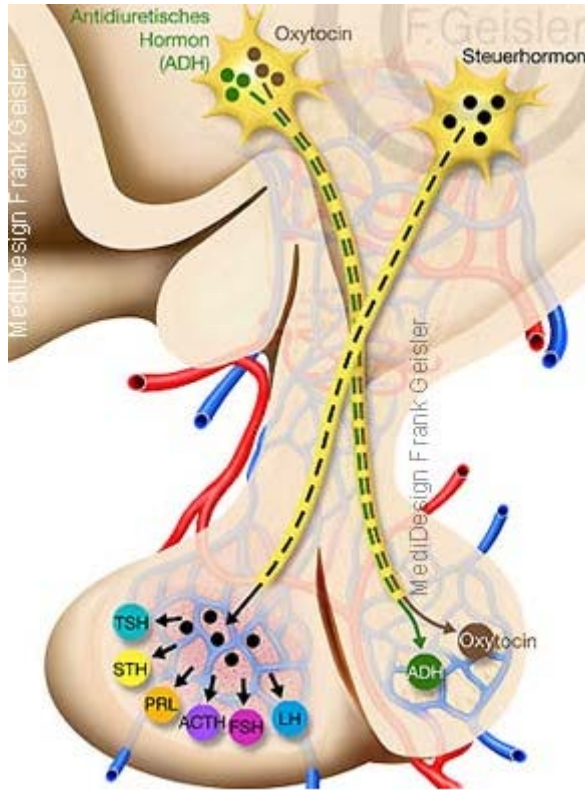
Therapiemonitoring:

- RR-Messung
- OGTT (Verslechterung der Glucose Toleranz)

Kontraindikationen :

- Tumoraktivität
- Proliferative Retinopathie
- Intrakranielle Druckerhöhung

Hypophysenhinterlappen Insuffizienz Diabetes insipidus



ADH: Antidiuretisches Hormon

- Synthetisiert in den magnozellularen Neuronen des Nucleus supraopticus + Nucleus paraventricularis
- Transport und Speicherung zu den terminalen Axonenden der Neurohypophyse

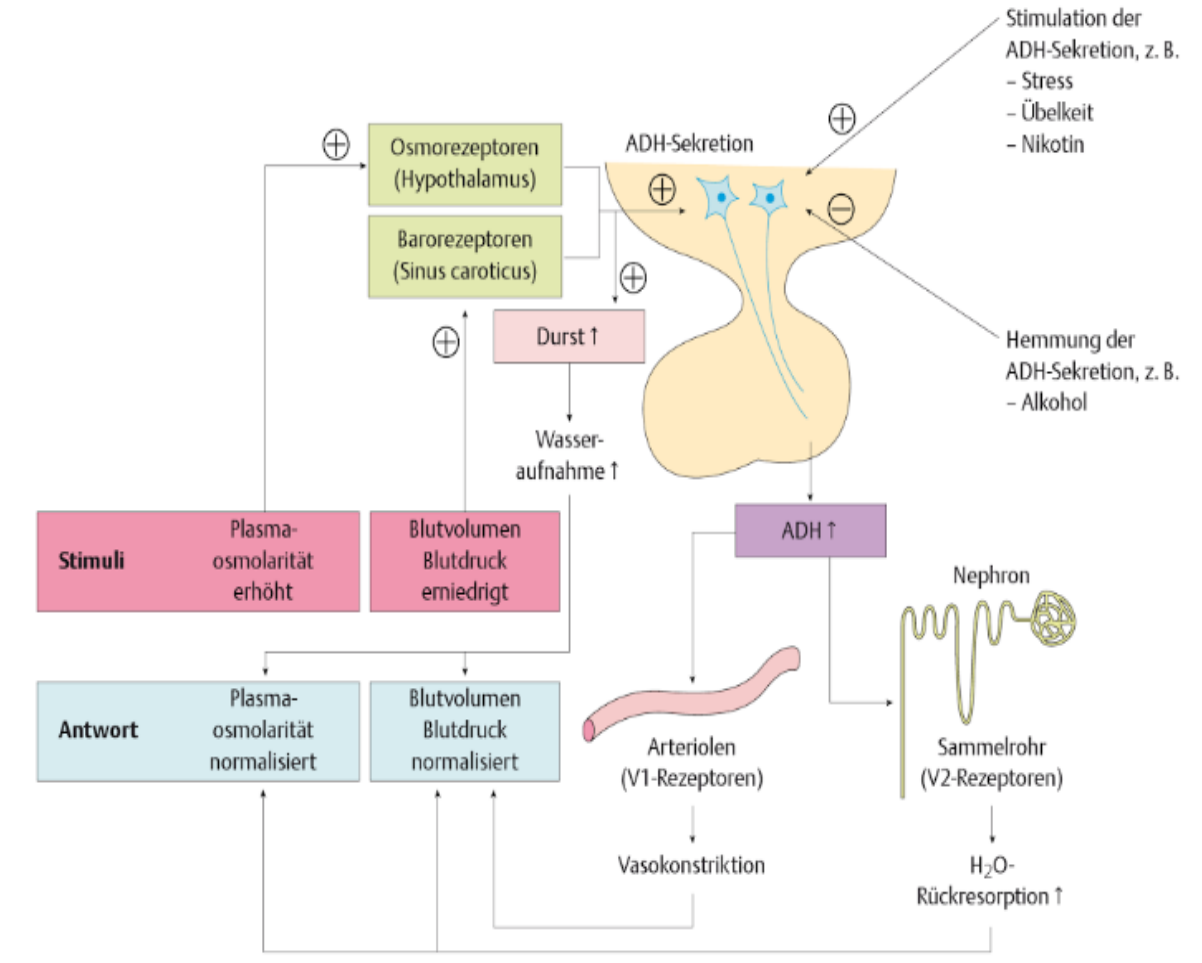
Hypophysenhinterlappen Insuffizienz Diabetes insipidus

Definition:

Vermehrte Diurese von nicht –
konzentriertem, wasserklarem,
hypostenurischem Urin
(Urinosmolalität < 200 mosmol/l,
spezifisches Gewicht < 1,005)

Leitsymptomen:

- Uneingeschränkte Flüssigkeitsverlust mit Polydipsie
- Urinmenge je nach Krankheitsausprägung 4-18 l/d





Hypophysenhinterlappen Insuffizienz

Differentialdiagnose

- Diabetes insipidus centralis
 - Ausfall der ADH sezernierenden Neurone der Neurohypophyse
- Diabetes insipidus renalis
 - Wirkungsverlust von ADH an der Niere
 - Mutation des Vasopressin-Rez Typ 2 (X-Chromosomal)
 - Mutation des Wasserkanals Aquaporin-2 (autosomal-rezessiv)
 - Medikamente, z.B. Lithium, Amphotericin B, Vincristin
- DD Primäre (habituelle oder psychogene) Polydipsie



Hypophysenhinterlappen Insuffizienz Diagnostik

- Protokollierung der Urinmenge und Trinkmenge über 24 Stunden
- Bei Verdacht → Kontrollierter Durstversuch mit kontinuierlichem stündlichen Monitoring von
 - Körpergewicht
 - Urinmenge
 - Serumosmolalität
 - Urinosmolalität
 - Serumnatrium



Hypophysenhinterlappen Insuffizienz

Diagnostik Durstversuch

	Osmol. i. Urin	Osmol. i. Pl.	Natrium i. Pl.	Gewicht	RR	Puls
06:00-08:00	SU von zu Hause mitbringen		X	X	X	X
08.00	X	X	X	X	X	X
10.00	X	X	X	X	X	X
12.00	X	X	X	X	X	X
14.00	X	X	X	X	X	X
16.00	X	X	X	X	X	X
1 Amp. Minirin i.v.						
17.00	X	X	X	X	X	X



Hypophysenhinterlappen Insuffizienz Interpretation Durstversuch

Interpretation

- Beim **Gesunden**: Anstieg der Urinosmolalität auf 800-1200 mosmol/kg
- **Pathologisch**: Anstieg von Serum-Na und Serumosmolalität →
 - Inkompletter DI: kein Anstieg der Urinosmolalität
 - Kompletter DI: Urinosmolalität bleibt kleiner als die Serumosmolalität
- Nach ca. 10 Stunden → Desmopressin Gabe 2 µg i.v. oder 4 µg s.c. Messung der Urinosmolalität:
 - DI centralis: Anstieg der Urinosmolalität um > 50%
 - DI renalis: kein Anstieg der Urinosmolalität
- Ende des Durstversuches: Serumprobe ADH
 - DI centralis: ADH nicht messbar
 - DI renalis: ADH-Wert > 5 pg/µl



Hypophysenhinterlappen Insuffizienz Medikamentöse Therapie

- Modifizierte Vasopressin Analogon Desmopressin (DDAVP)
 - Nasale Applikation (Minirin, Desmogalen, Nocutil) → Tagesdosis 1- 4 Sprühstosse (10-40 µg) auf 1-2 Einzeldosen/d
 - Orale Applikation : Minirin 0,1-1,0 mg/d auf 1-2 Einzeldosen pro Tag verteilt
 - Parenterale Applikation (Intensivmedizin): Minirin Injektionslösung mit 4 µg DDAVP pro Ampulle (Tagesdosis 0,5-4 mg)



Hypophysenhinterlappen Insuffizienz Therapiemonitoring

Laborchemische Verlaufskontrollen von

- Serumnatrium
- Serumosmolalität

P.S. wenn niedrig → Überdosierung von Desmopressin

Therapie Initiierung:

Einschleichend am Abend → Effekt unzureichend → Dosis Erhöhung

Zusätzliche Gabe tagsüber → wenn belastende Polyurie eintritt

CAVE: Übertherapie; Wasserintoxikation mit Hyponatriämie und neurologische Komplikationen



Vielen Dank für Ihr Interesse!

Fragen?

