

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Management von Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft

Schirpenbach C, Allolio B

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (2), 7-11*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Management von Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft

C. Schirpenbach, B. Allolio

Kurzfassung: Eine Schwangerschaft bei gleichzeitig bestehender Hypophysen- oder Nebennierenerkrankung erfordert eine besondere Überwachung und Behandlung, da diese Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität des Fetus und der Schwangeren verbunden sein können. Bei einem zuvor bekannten und medikamentös gut eingestellten Morbus Addison kann eine Schwangerschaft unproblematisch verlaufen. Dennoch besteht eine erhöhte Rate an Frühgeburten. Ein bis dato nicht bekannter Morbus Addison kann durch die fetale Kortisolproduktion abgemildert sein und sich mit einer postpartalen Nebennierenkrise manifestieren. Die Hydrokortison-Substitutionsdosis sollte im 3. Trimenon um 30–50 % erhöht werden, wobei dieses Vorgehen kontrovers diskutiert wird. Eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem Cushing-Syndrom ist eine Rarität und führt zu einer substanziiell erhöhten fetalen (~ 20 %) und maternalen Morbidität. Die Diagnostik wird durch die graviditätsbedingten Veränderungen der kortikotropen Achse erschwert. Zum Screening eignen sich die Messung des freien Kortisols im Urin, des Mitternachtskortisols sowie des Speichel-Kortisol-Tagesprofils, da bei einer gesunden Schwangeren die zirkadiane Rhythmik von Kortisol erhalten ist. Therapeutisch wird ein chirurgisches Vorgehen angestrebt, wobei im 3. Trimester der Einsatz von Adrenostatika (Metyrapon) eine Alternative darstellt. Auch eine Akromegalie in der Schwangerschaft erhöht die fetale und maternale Morbidität. Das mütterliche Wachstumshormon und IGF-1 sind nicht plazentagängig und scheinen das kindliche Wachstum nicht zu beeinflussen. In

den meisten Fällen kann die GH-supprimierende Behandlung in der Schwangerschaft pausiert werden. Somatostatinanaloga und Dopaminagonisten passieren die Plazentabarriere; bei ersteren wurde ein reduziertes fetales Wachstum beobachtet. Bei Prolaktinomen kann die Schwangerschaft zu einem Tumorwachstum führen, insbesondere bei Makroadenomen. Mit Kenntnis der Schwangerschaft sollte die medikamentöse Behandlung beendet werden, außer bei Makroadenomen mit extrasellärem Wachstum. Entsprechend der bisherigen Erfahrung kann eine Behandlung mit Bromocriptin und Cabergolin in der Schwangerschaft als sicher angesehen werden.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Nebennierenrindeninsuffizienz, Morbus Addison, Cushing-Syndrom, Akromegalie

Abstract: Management of Pituitary and Adrenal Disorders in Pregnancy. Pregnancy in concomitant pituitary or adrenal disorders requires special medical attention and treatment since maternal and fetal morbidity and mortality may be increased. If previously known and adequately treated, pregnancy in Addison's disease can take an inconspicuous course. However, it is associated with an increased rate of premature deliveries and Caesarean sections. Fetal cortisol secretion may attenuate maternal symptoms of a hitherto unknown Addison's disease which may become apparent by a postpartum adrenal crisis. Hydrocortisone and fludrocortisone substitutions should be increased by 30–50 % in the third trimester al-

though this is discussed controversially. Pregnancy in Cushing's syndrome is rare and leads to considerably increased fetal mortality (~20 %) and maternal morbidity. Diagnostic investigation is hampered by the altered hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy. For screening purposes, urinary free cortisol, midnight cortisol, and diurnal salivary cortisol should be employed since circadian cortisol rhythm is maintained in a normal pregnancy. Surgery is the intended treatment of Cushing's syndrome in pregnant women although in the third trimester, adrenostatic drugs (metyrapon) provide an alternative. Acromegaly in pregnancy is accompanied by an increased fetal and maternal morbidity. Maternal growth hormone and IGF-1 do not pass the placental barrier and do not seem to influence fetal growth. In most cases, growth hormone-suppressive therapy can be ceased in pregnancy. Somatostatin analogues and dopamine agonists cross the placenta, and the former may lead to reduced fetal growth. Pregnancy in prolactinomas may lead to tumor growth with visual field defects especially in macroadenomas. Dopaminergic medication should be ceased with notice of pregnancy except for selected cases with extrasellar tumor growth. Regular clinical and perimetrical controls are obligatory as in case of tumor growth dopaminergic medication will be continued. Present expert knowledge on bromocriptin and cabergoline given in pregnancy did not show any adverse events. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 7–11.**

Key words: pregnancy, adrenal insufficiency, Addison's disease, Cushing's disease, acromegaly

■ Veränderungen der kortikotropen und somatotropen Achse und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der Schwangerschaft und Schwierigkeiten in der endokrinologischen Diagnostik

Eine Schwangerschaft führt zu erheblichen Veränderungen der kortikotropen Achse mit ansteigenden Kortisol-, ACTH- und CRH-Konzentrationen und einer östrogeninduzierten vermehrten hepatischen Produktion des Kortikosteroid-bindenden Globulins (CBG) [1, 2]. Die zirkadiane Rhythmik von Kortisol und ACTH bleibt erhalten. CRH wird in der Plazenta gebildet und zeigt keine Tagesrhythmik. Die Gründe für die in der Schwangerschaft auftretende ACTH-Erhöhung sind nicht vollständig verstanden und können in der ACTH-Synthese der Plazenta,

dem erhöhten hypophysären Ansprechen auf das bis 1000-fach erhöhte CRH und/oder einer verminderten Kortisol-Rückkopplung liegen [2]. In der Gravidität lässt sich die kortikotrope Achse durch exogene Steroide nur begrenzt supprimieren und zeigt ein geringeres Ansprechen auf exogenes CRH, jedoch eine vermehrte Kortisolantwort auf ACTH-Gabe [1, 2]. Kortisol steigt in der Schwangerschaft um das 2–3-Fache an und kann Werte erreichen, die im Bereich von Patienten mit Cushing-Syndrom liegen [2]. Unabhängig vom erhöhten Gesamtkortisol durch die gesteigerte CBG-Synthese zeigt sich auch ein Anstieg des freien Kortisols im Verlauf der Gravidität [1–3]. Der Fetus wird durch die plazentare 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 β -HSD 2) vor dem mütterlichen Hyperkortisolismus geschützt, sodass die fetalen Kortisolspiegel deutlich unter denen der Mutter liegen [2]. Dies gilt nicht in gleicher Weise für alle synthetischen Steroide: Dexamethason wird nur begrenzt von der 11 β -HSD 2 verstoffwechselt, passiert die Plazentabarriere [2] und beeinflusst die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird in der Schwangerschaft durch die erhöhten Östrogene hoch-

Eingelangt am 10. Oktober 2011; angenommen am 20. März 2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Bruno Allolio, Medizinische Klinik und Poliklinik I – Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg, D-97080 Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6; E-Mail: allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de

reguliert: Die Reninkonzentration steigt bis auf das 5–7-Fache und die Aldosteronkonzentration bis auf das 10–20-Fache an [1, 2]. In der Schwangerschaft findet neben der renalen auch eine plazentare Reninsynthese statt. Das erhöhte Progesteron wirkt antimineralokortikoid. Das physiologische Ansprechen des RAAS auf Orthostase und Volumengabe bleibt bei verändertem Sollwert erhalten. Der Anstieg des intravaskulären Volumens führt gleichzeitig mit einem erhöhten kardialen Output zu einem verminderten peripheren Widerstand [2].

Auch die somatotrope Achse unterliegt in der Gravidität deutlichen Veränderungen: Die Plazenta bildet plazentares Wachstumshormon („Growth Hormone Variant“ [GH-V]), das sich in 13 Aminosäuren vom hypophysären Wachstumshormon unterscheidet, das die mütterliche IGF-1-Produktion stimuliert und über die Rückkopplung zu einem Abfall des hypophysären GH führt (Abb. 1). Neben dem plazentaren GH wirken auch die ansteigenden Östrogene GH-suppressiv. In der Frühschwangerschaft können zunächst die IGF-1-Spiegel abfallen, die aber dann in der zweiten Schwangerschaftshälfte kräftig ansteigen [4]. GH-V wird im Gegensatz zum hypophysären GH nicht pulsatil sezerniert und unterliegt nicht der Regulation durch GHRH. Es konnte bisher nur im mütterlichen Blut nachgewiesen werden, sodass der Effekt auf das fetale Wachstum möglicherweise indirekt über das Plazentawachstum und verbesserte transplazentare Transportvorgänge zustande kommt [4]. Die Plazenta ist für GH und IGF-1 nicht durchgängig, daher scheinen die bei einer Akromegalie erhöhten maternalen GH- und IGF-1-Spiegel die fetale Entwicklung nicht zu beeinflussen.

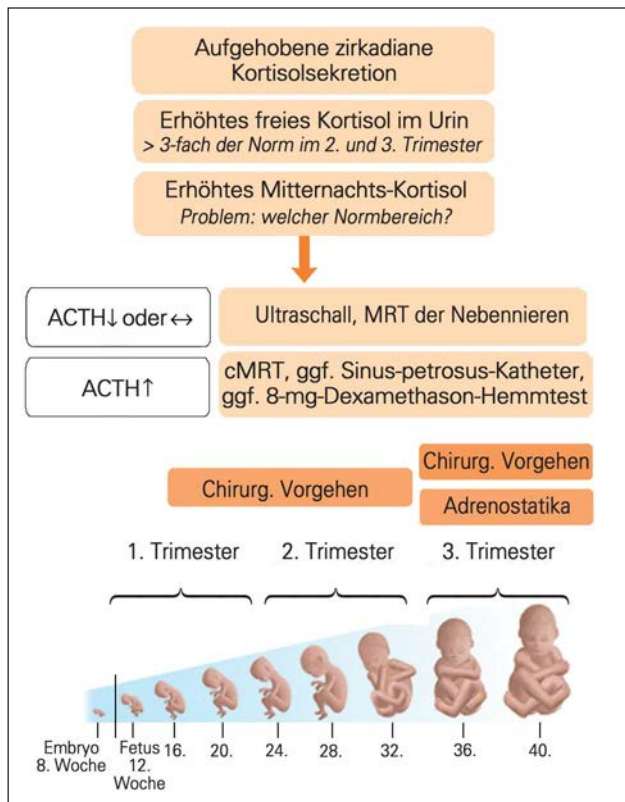


Abbildung 1: Empfohlene Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf Cushing-Syndrom in der Gravidität.

■ Morbus Addison in der Schwangerschaft

Von einem M. Addison sind zu etwa 90 % Frauen betroffen, häufig im gebärfähigen Alter [5]. Die Fertilität ist reduziert, dennoch kommt eine Schwangerschaft bei diesen Patientinnen nicht selten vor [6]. So berichteten 14 % der befragten Erkrankten der britischen „Addison’s Disease Self Help Group“ (ADSHG), seit Diagnosestellung schwanger gewesen bzw. ein Kind geboren zu haben [nicht veröffentlichte Daten bzw. persönliche Mitteilung W. Arlt]. Bei adäquater Einstellung eines zuvor bekannten Morbus Addison ist eine Schwangerschaft unproblematisch. In einer schwedischen Studie mit 1188 Schwangeren mit M. Addison zeigte sich im Vergleich mit gesunden schwangeren Frauen ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (Odds Ratio [OR] 2,61) bzw. eine Sectio caesarea (OR 2,35) [5]. Dies ist aber möglicherweise iatrogen bedingt, da eine kontrollierte Geburt wegen der peripartalen Krisengefahr angestrebt wurde. Interessanterweise hatten Frauen, die in den 3 Jahren vor der Diagnose M. Addison entbunden hatten, ein erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht des Kindes, vorzeitige Entbindung und Kaiserschnitt. Dies könnte Ausdruck einer bereits eingeschränkten adrenalen Funktion sein.

Hyperemesis, Hypoglykämie, ungewöhnliche Schwäche, fehlende Gewichtszunahme und/oder Elektrolytstörungen mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie bei einer Schwangeren sollten an eine Nebennierenrindeninsuffizienz denken lassen, insbesondere wenn andere Autoimmunerkrankungen wie ein Diabetes mellitus Typ 1 bekannt sind [2]. Während der Schwangerschaft kann durch die fetale Hydrokortisonsynthese die maternale Nebennierenrindeninsuffizienz abgemildert sein, dann aber postpartal in einer Nebennierenkrise exazerbieren. Bei hinreichendem klinischem Verdacht wird bereits vor Erhalt der Befunde mit einer empirischen Behandlung mit Glukokortikoiden begonnen (zuvor Blutentnahme für Kortisol- und ACTH-Bestimmung).

Die Diagnostik wird durch fehlende Kenntnis der Referenzbereiche bei Schwangeren erschwert. Ein im 1. und 2. Trimenon gemessenes basales Kortisol > 19 µg/dl wird jedoch als ausreichend hoher Wert zum Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz angesehen, nicht dagegen im 3. Trimenon [2]. ACTH-Werte > 100 pg/ml weisen bei entsprechender Klinik auch in der Schwangerschaft auf einen M. Addison hin. Bei Symptomen einer Nebennierenrindeninsuffizienz und niedrigem Kortisolwert sollte ein Stimulationstest der kortikotropen Achse erfolgen, wobei für die Testung in der Schwangerschaft keine etablierten Referenzwerte existieren und somit der Test unter Umständen nicht mehr Informationen liefert als eine basale Kortisolmessung. Da in einer normalen Schwangerschaft die Kortisolkonzentration erhöht ist und ein vermehrtes Ansprechen der Nebenniere auf eine ACTH-Gabe besteht, ist der Grenzwert von Nicht-Schwangeren zu niedrig und würde einen M. Addison in der Schwangerschaft unterdiagnostizieren [1]. Empfohlen wird die Verwendung eines Kortisolgrenzwerts von 30 µg/dl nach Verabreichung von 250 µg ACTH im 3. Trimenon zum Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz [2]. Allerdings zeigen Patienten mit M. Addison typischerweise eine nahezu fehlende Kortisolantwort bei bereits initial massiv erhöhtem

ACTH. Wegen des starken Anstiegs des CBG in der Schwangerschaft erlaubt die Messung des stimulierten freien Kortisols möglicherweise die beste Einschätzung der kortikotropen Funktion [1]. Ein Insulin-Hypoglykämie-Test wird aufgrund eines potenziellen Risikos für den Fetus in der Schwangerschaft nicht eingesetzt.

Die während der Schwangerschaft erforderliche Substitutionsdosis von Hydrokortison und Fludrokortison wird kontrovers diskutiert. Außerhalb der Gravidität ist eine tägliche Hydrokortisondosis von 12–15 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen üblich [2]. Diese wird von einigen Autoren auch in der Schwangerschaft als ausreichend angesehen [2]. An anderer Stelle wird empfohlen, die Hydrokortisonsubstitutionsdosis in der Schwangerschaft im 3. Trimester um bis zu 50 % zu erhöhen, da im 3. Trimenon bei gesunden Frauen das freie Kortisol auch deutlich ansteigt [1, 7].

Peripartal ist mit Eintreten der Wehen eine Dosiserhöhung von Hydrokortison auf das 2–3-Fache der bis dahin gegebenen Dosis erforderlich; bei einer geplanten Sectio sollten 100–200 mg verabreicht werden. Kommt es in der Schwangerschaft zu einer Nebennierenkrise, ist die i.v. Hydrokortisongabe von 100 (–200) mg, gegebenenfalls gefolgt von 100 mg/24 h als Infusion bis zur klinischen Besserung erforderlich [2].

Ebenso wie die optimale Hydrokortisonsubstitution in der Schwangerschaft ist auch die erforderliche Mineralokortikoidsubstitution Gegenstand der Diskussion: während einerseits eine Dosiserhöhung der sonst üblichen Fludrokortisondosis (0,05–0,2 mg/Tag) nicht für erforderlich gehalten wird, wird von anderer Seite zu einer Dosiserhöhung (aufgrund des antimineralokortikoiden Effekts von Progesteron) bzw. Dosisreduktion im 3. Trimester (zur Vermeidung von Hypertonie und Ödemen) geraten. Eine Reninmessung zur Dosissteuerung kommt aufgrund des in der Gravidität ansteigenden Renins nicht in Betracht, sodass nur Kalium und Blutdruck zur Dosisanpassung herangezogen werden [7].

■ Cushing-Syndrom in der Schwangerschaft

Das Eintreten einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem Cushing-Syndrom ist eine Seltenheit und mit deutlich erhöhter fetaler (20 %) und maternaler Mortalität verbunden [2, 8]. Weniger als 150 Fälle sind in der Literatur beschrieben. Die Ursachen der erhöhten Mortalität der werdenden Mutter liegen u. a. in einer arteriellen Hypertonie, Veränderungen des Glukosestoffwechsels und der Entwicklung einer (Prä-) Eklampsie. In der Schwangerschaft ist ein adrenales Cushing-Syndrom prozentual deutlich häufiger anzutreffen als im Gesamtkollektiv der Patienten mit Cushing-Syndrom (40–50 % vs. 14 % bei Nicht-Schwangeren) [2].

Die Diagnostik ist schwierig: Klinisch kann ein Cushing-Syndrom durch schwangerschaftsbedingte Veränderungen wie Gewichtszunahme, erhöhten Blutdruck, Hyperglykämie und psychische Alterationen übersehen werden. In der biochemischen Diagnostik sind aufgrund der veränderten kortikotropen Achse in der Gravidität die üblichen Normwerte nur eingeschränkt verwendbar (Abb. 2). Empfohlen werden zum

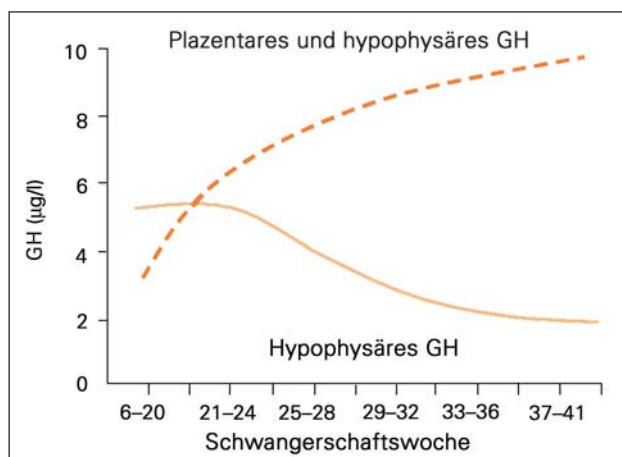


Abbildung 2: Verlauf des plazentaren und hypophysären GH während der Schwangerschaft.

Screening die Bestimmung des mitternächtlichen Kortisols (wobei etablierte Normwerte für gesunde Schwangere fehlen) bzw. der zirkadianen Rhythmik und die Messung des freien Kortisols im Urin [2]. Da die zirkadiane Kortisolsekretion bei gesunden Schwangeren erhalten ist, stellt deren Nachweis den besten Test zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms dar [3, 8]. Über das 3-Fache des Normbereichs erhöhte Werte des freien Kortisols im Urin im 2. und 3. Trimester deuten auf ein Cushing-Syndrom hin [2, 9]. Auch bei gesunden Schwangeren besteht bei einem 1-mg-Dexamethason-Hemmtest häufig eine fehlende Supprimierbarkeit von Kortisol, sodass dieser Test nur sehr eingeschränkt verwertbar ist.

Bei supprimiertem ACTH ist eine Bildgebung der Nebennieren erforderlich. Allerdings muss in der Schwangerschaft bei einem adrenalen Cushing-Syndrom das ACTH nicht vollständig supprimiert sein, da keine Rückkopplung durch den Hyperkortisolismus auf das plazentare CRH besteht. Daher sollte auch bei einem niedrig-normalen ACTH eine Bildgebung der Nebennieren erfolgen (MRT). Im 1. Trimenon sollte wegen eines möglichen teratogenen Effekts auf ein MRT verzichtet werden. Bei grenzwertig hohem Kortisol wird zur Differenzialdiagnose eines adrenalen vs. ektopen Cushing-Syndroms ein 8-mg-Dexamethason-Hemmtest empfohlen, wobei die diagnostische Verwertbarkeit dieses Tests in der Schwangerschaft fraglich ist [2]. In der Gravidität besteht ein vermindertes Ansprechen auf exogenes CRH, während Einzelberichten zufolge bei einem M. Cushing in der Schwangerschaft ein deutlicher Kortisolanstieg nach CRH-Gabe zu verzeichnen war [9]. Bei nicht eindeutigen Befunden der diagnostischen Tests und der Bildgebung kann ein Sinus-petrosus-Katheter erwogen werden [2, 9].

Therapeutisch sollte nach Möglichkeit chirurgisch (idealerweise zwischen der 12. und 29. Woche) vorgegangen werden, da hierzu die besten Ergebnisse vorliegen [2, 8]. Im 3. Trimester können Adrenostatika eine Alternative darstellen, insbesondere kurz vor der Entbindung. Metyrapon ist plazentagängig, übt jedoch keinen schädlichen Effekt auf das fetale Wachstum aus, sodass es in der Schwangerschaft als bevorzugtes Adrenostatikum verwendet wird [2, 8]. Eine Graviditätshypertonie oder eine Präeklampsie können hierunter jedoch exazerbieren. Ketokonazol ist potenziell teratogen und

sollte nur bei Unverträglichkeit von Metyrapon erwogen werden. Mitotan und Aminoglutethimid werden aufgrund des teratogenen Potenzials bzw. möglicher Maskulinisierung des Fetus nicht eingesetzt [8].

■ Akromegalie in der Schwangerschaft

Die Fertilität von Patientinnen mit Akromegalie ist aufgrund der Beeinträchtigung der gonadotropen Achse und einer gelegentlichen Ko-Sekretion von Prolaktin bei einem mammosomatotropen Adenom eingeschränkt [8]. In der Literatur wird von nicht mehr als 150 Schwangerschaften bei Frauen mit Akromegalie berichtet. Eine größere retrospektive Studie mit 59 akromegalen Patientinnen (64 Schwangerschaften) zeigte, dass alle Neugeborenen gesund und ohne Malformationen geboren wurden; 4 % der Kinder waren makrosom (Gewicht > 90. Perzentile), bei 12 % lag das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (in den meisten Fällen unter GH-suppressiver Therapie) [10]. Sowohl bei hinsichtlich der GH- und IGF-1-Spiegel kontrollierter als auch bei unkontrollierter Erkrankung treten ein Gestationsdiabetes, eine Schwangerschaftshypertonie und eine Präeklampsie häufiger als bei gesunden Schwangeren auf [10]. Hier könnte allerdings ein Publikationsbias zu einer Überschätzung des Risikos beitragen.

Bei gesunden Frauen führt der durch das plazentare GH vermittelte IGF-1-Anstieg zu einer verringerten hypophysären GH-Sekretion, während bei einer Akromegalie diese negative Rückkopplung aufgehoben ist. Die Wachstumshormon- und IGF-1-Spiegel bei Schwangeren mit Akromegalie zeigen einen variablen Verlauf: Unter GH-suppressiver Therapie, teilweise jedoch auch ohne spezifische Medikation, können die GH-Spiegel in der ersten Schwangerschaftshälfte abfallen (Abb. 2) [8, 10]. Bei der Messung von Wachstumshormon in der Schwangerschaft muss eine mögliche Kreuzreaktivität mit dem plazentaren GH berücksichtigt werden, da die üblichen Immunoassays nicht zwischen hypophysärem und plazentarem GH unterscheiden können [8].

Bei den meisten Patientinnen kann eine wachstumshormonsupprimierende Therapie während der Schwangerschaft pausiert werden [10, 11]. Allerdings kann eine sehr schlecht eingestellte Akromegalie mit Insulinresistenz eine Makrosomie des Kindes begünstigen [12].

Alle Dopaminagonisten sind plazentagängig. Weder bei Patientinnen mit Akromegalie noch bei den in größerer Zahl mit Dopaminagonisten behandelten Schwangeren mit einem Prolaktinom zeigten sich hierdurch Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf [8, 10, 11, 13]. Für die Behandlung von Frauen mit einem Prolaktinom gilt die Empfehlung, die dopaminerge Behandlung mit Beginn der Schwangerschaft zu beenden (Level C); Ausnahmen gelten für Makroadenome mit invasivem Wachstum ohne vorherige chirurgische oder Strahlentherapie (Level D) [14]. Für Patientinnen mit einer Akromegalie existieren keine Empfehlungen.

Im Hinblick auf die Wachstumshormonsuppression sind Somatostatinanaloga Dopaminagonisten in der Behandlung der Akromegalie überlegen. Auch Somatostatinanaloga passieren die Plazentaschranke. In den meisten der beschriebenen Fälle

wurde die Somatostatinbehandlung nach Kenntnis der Schwangerschaft beendet, sodass die Erfahrungen begrenzt sind. Unter fortgesetzter Behandlung mit Somatostatinanaloga wurde ein vermindertes fetales Wachstum beobachtet [10, 11]; allerdings zeigten sich auch komplikationslose Schwangerschaftsverläufe [12, 13]. Diese Diskrepanzen sind möglicherweise durch eine noch nicht vollständig ausgereifte Funktion der Somatostatinrezeptoren *in utero* zu erklären, wie die normalen TSH- und IGF-1-Spiegel trotz relevanter Octreotid-Konzentrationen bei einem Kind einer akromegalen Mutter nahelegen [12]. Aufgrund einer denkbaren Wachstumsretardierung sollte eine Behandlung mit Somatostatinanaloga jedoch in der Schwangerschaft eher beendet werden [8].

Hinsichtlich einer fortgeführten Behandlung mit einem Wachstumshormonantagonisten (Pegvisomant) in der Schwangerschaft gibt es nur einen Fallbericht: Das Neugeborene zeigte normale Wachstumsparameter. Pegvisomant ist nicht oder nur minimal plazentagängig; auch in der Muttermilch lassen sich keine relevanten Konzentrationen nachweisen [15]. Aufgrund dieser Eigenschaft könnte Pegvisomant das für eine Schwangerschaft am besten geeignete Präparat zur IGF-1-Suppression sein.

In Einzelfällen kann eine Schwangerschaft zu einer Tumorergrößerung führen, selten treten Komplikationen mit Tumoreinblutung oder Gesichtsfeldausfall auf. Dann ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert [8]. Dieses Risiko ist bei Makroadenomen oder nicht-kontrollierter Erkrankung erhöht.

Es gibt keine Kontraindikationen für das Stillen bei Frauen mit Akromegalie [10, 13].

■ Prolaktinom in der Schwangerschaft

Ein Prolaktinom betrifft häufig Frauen im gebärfähigen Alter und führt in vielen Fällen zu Infertilität [8]. Die in der Regel medikamentöse Therapie kann meist einen ovulatorischen Zyklus wiederherstellen [16, 17]. Aufgrund eines möglichen Tumorwachstums ist eine Schwangerschaft bei einem Prolaktinom mit Risiko behaftet. Das Risiko eines Größenwachstums ist bei Mikroprolaktinomen gering und betrifft in besonderem Maße Makroprolaktinome (> 10 mm), sodass letztere als eigene Entität behandelt werden sollten.

Bei einem Mikroprolaktinom sollte die dopaminagonistische Behandlung bei Kenntnis der Schwangerschaft beendet werden (Empfehlung Level C) [8, 14]. Erforderlich sind regelmäßige (1–3-monatliche) klinische Kontrollen, insbesondere in Hinblick auf mögliche Sehstörungen [8]. An anderer Stelle werden Gesichtsfeldmessungen sogar in jedem Trimester empfohlen [18]. Routinemäßig durchgeführte Prolaktinmessungen und bildgebende Verfahren sind dagegen nicht sinnvoll, sondern nur bei symptomatischen Patientinnen angezeigt [8, 14]. Zeigt sich ein Größenprogredienter Tumor, sollte die Behandlung mit Dopaminagonisten wieder aufgenommen werden [8].

Bei einem Makroprolaktinom kommt es bei etwa $\frac{1}{3}$ der Patientinnen in der Schwangerschaft zu einem Tumorwachstum [8]. Daher werden bei diesen Patientinnen 1–2-monatliche

klinische Kontrollen und 3-monatliche Gesichtsfeldmessungen empfohlen, bei Hinweisen auf ein Tumorwachstum sollte sich (nach dem 1. Trimenon) ein MRT der Hypophyse anschließen [8]. Bei einem Makroadenom, das zuvor weder chirurgisch noch strahlentherapeutisch behandelt wurde, insbesondere bei extrasellärem Tumorwachstum, kann ein Fortführen der Dopaminagonisten *a priori* in der Schwangerschaft sinnvoll sein (Level D) [14]. Die größte Erfahrung besteht in der Behandlung mit Bromocriptin (> 6000 Schwangerschaften). Weder unter Therapie mit Bromocriptin noch mit Cabergolin (für das weniger Daten verfügbar sind) zeigte sich eine erhöhte Rate an Aborten, Malformationen oder Schwangerschaftskomplikationen [8, 16, 19].

Postpartal lässt sich bei 1/3 der Patientinnen mit Mikroprolaktinom eine Normalisierung von Prolaktin beobachten, was möglicherweise auf Mikroinfarkten beruht [17]. Kontraindikationen für das Stillen bestehen bei einem Prolaktinom nicht, ein Tumorwachstum ist nicht zu erwarten [14].

■ Relevanz für die Praxis

- Bei hinreichendem klinischem Verdacht auf einen Morbus Addison in der Schwangerschaft muss bereits vor Erhalt der Befunde mit einer empirischen Glukokortikoidgabe begonnen werden.
- Im 3. Trimenon sollte eine Dosiserhöhung von Hydrokortison um 30–50 % erfolgen, wobei dieses Vorgehen kontrovers diskutiert wird.
- Die graviditätsbedingten Veränderungen der kortikotropen Achse erschweren die Diagnostik bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom; empfohlen wird die Messung des freien Kortisols im Urin, des Mitternachtskortisols sowie des Tagesprofils von Kortisol im Speichel.
- Bei einem Cushing-Syndrom in der Schwangerschaft sollte ein chirurgisches Vorgehen angestrebt werden, nur im 3. Trimenon können Adrenostatika (Metyrapon) eine Alternative darstellen.
- Bei einer Akromegalie kann die wachstumshormon-supprimierende Therapie in der Schwangerschaft meist pausiert werden.
- Bei einem Prolaktinom sollte die Behandlung mit Dopaminagonisten beendet werden, außer bei bestimmten Fällen eines Makroadenoms mit extrasellärem Tumorwachstum.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Suri D, Moran J, Hibbard J, et al. Assessment of the adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3866–72.
2. Lindsay J, Niemann L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775–99.
3. Allolio B, Hoffmann J, Linton E, et al. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 279–89.
4. Verhaeghe J. Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 217–26.
5. Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, et al. Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5249–57.
6. Erichsen M, Husebye E, Michelsen T, et al. Sexuality and fertility in women with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4354–60.
7. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 167–79.
8. Bronstein M, Paraiba D, Jallad R. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 5: 301–10.
9. Lindsay J, Jonklaas J, Oldfield E, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3077–83.
10. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4680–7.
11. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco J, et al. Pregnancy in acromegaly: Experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 264–71.
12. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, et al. Octreotide LAR® treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 411–25.
13. Colao A, Merola B, Ferone D, et al. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2777–81.
14. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.
15. Brian S, Bidlingmaier M, Wajnrajch M, et al. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3374–7.
16. Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2672–9.
17. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1992; 44: 175–80.
18. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhazirci K, et al. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 453–75.
19. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, et al. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 236–42.

Dr. med. Caroline Schirpenbach

1998–2005 Medizinstudium in Freiburg und Padua, Italien. Promotion und weitere wissenschaftliche Tätigkeit zum primären Hyperaldosteronismus. 2006 Beginn der Facharztausbildung in Innerer Medizin/Endokrinologie an der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, seit 2010 an der Universitätsklinik Würzburg.



Prof. Dr. med. Bruno Allolio

Medizinstudium in Köln. 1977–1984 Facharztausbildung in Innerer Medizin an der Medizinischen Klinik Köln-Merheim. 1987 Teilgebietsbezeichnung Endokrinologie. 1988 Habilitation in Innerer Medizin und Oberarzt an der Med. Poliklinik der Universität zu Köln. Seit 1992 Professur und Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg. Forschungsaufenthalte in London und Bethesda, USA.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Nebennieren- und Hypophysenerkrankungen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)