

## **Protokoll der Frühjahrssitzung 2016 der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der DGE am 26. Mai 2016 in München**

### **Begrüßung**

Der Sprecher der AG begrüßt die Mitglieder und berichtet über Aktuelles auf der Arbeitsgemeinschaft:

Das gemeinsame Projekt „Klinische Bedeutung der WHO-Klassifikation von Hypophysenadenomen“ der AG mündete in 2 umfangreiche Publikationen in Endocrine Pathology, die jetzt brandaktuell schon in Pubmed gelistet sind: Das erste Manuskript „Clinical Impact of Current WHO Classification of Pituitary Adenomas“ beschäftigt sich mit dem Stellenwert derzeitiger Parameter der WHO Klassifikation für den Kliniker. Das zweite Manuskript „Emerging Histopathological and Genetic Parameters of Pituitary Adenomas: Clinical Impact and Recommendation for Future WHO Classification“ handelt weitere Parameter ab, die für eine zukünftige WHO-Klassifikation bedeutsam sein könnten. Mit den Publikationen hat sich die AG Hypophyse klar positioniert und es ist zu hoffen, dass die Publikationen auch Einfluss auf die neue WHO-Klassifikation haben werden. Der Dank gilt vor allem Wolfgang Saeger für die Umsetzung des Projektes.

Herr Badenhop hatte auf ein Editorial zu den Risiken der Mehrfachgaben von Gadolinium (Gd)-haltigem KM hingewiesen. Neue Arbeiten zeigen, dass das Schwermetall Gd im Nervengewebe abgelagert wird. Die klinische Bedeutung und die daraus zu ziehenden Konsequenzen werden derzeit „heiß“ diskutiert. Das Thema ist speziell bei gutartigen Hypophysenadenomen mit erforderlichen langfristigen MRT-Kontrollen relevant. Prof. Forsting, Direktor der Radiologie am Universitätsklinikum in Essen, hat für die Herbstsitzung in Lübeck zugesagt, über das Thema zu referieren.

Der Sprecher hat auf Einladung der Finnischen Endokrinologischen Gesellschaft am 22. April 2016 in Helsinki einen Vortrag über die Ergebnisse der von der AG Hypophyse durchgeführten nationalen Hypophysitis-Studie gehalten. Die Resonanz war positiv.

Der Vorstand der DGE hat beschlossen, dass die Satzungen der Sektionen und Arbeitsgemeinschaften nach einer einheitlichen Grundstruktur verfasst werden. Der allgemeine Text der Mustersatzung wird den Mitgliedern der AG Hypophyse vorgestellt. Die spezifischen Ziele und Aufgaben der AG Hypophyse werden vom Vorstand der AG in Anlehnung an die bisherige Geschäftsordnung aus dem Jahre 2007 in die Mustersatzung eingearbeitet.

### **ESE Task Force: Studie über aggressive Hypophysenadenome**

Stephan Petersenn berichtet über erste Auswertungen der ESE Task Force Studie zu aggressiven Hypophysentumoren. Ein Fragebogen zur Therapie wurde über die Verteiler von ESE sowie nationalen endokrinologischen Fachgesellschaften gemailt.

Zunächst wird nochmals über die Kriterien atypischer Adenome referiert. In der Diskussion wird die Vermengung histologischer und klinischer Kriterien in der derzeitigen WHO-Klassifikation bemängelt. Die neue Klassifikation von Trouillas et al. wird vorgestellt, die als positive Weiterentwicklung gewertet wird. Herr Saeger weist darauf hin, dass die Trouillas-Klassifikation durch das Gremium für die neue WHO-Klassifikation möglicherweise nicht genügend Unterstützung erfährt. Die neue WHO-Klassifikation wird für 2017 erwartet. Ein Diskussionsbeitrag, auch das Wachstum in die WHO-Klassifikation mit einzubeziehen, findet im Auditorium Zustimmung.

Mit der ESE Task Force Studie konnten Daten von über 150 Patienten mit aggressiven Hypophysentumoren und einer Therapie mit Temozolomid zusammengeführt werden, die zur Zeit ausgewertet werden. Im Rahmen der Second Line Therapie bei Versagen von Temozolomid wurden sehr unterschiedliche Medikamente (z.B. monoklonale Antikörper oder Thyrosin-Kinase Inhibitoren) verwendet. Auf Nachfrage bezüglich eigener Erfahrungen berichtet Jörg Flitsch, dass er bereits bei 2 gemeinsam mit Stephan Petersenn betreuten Patienten eine Second Line Behandlung mit

Bevacizumab durchgeführt hat. In der Diskussion wird vorgeschlagen, eine Panel-Analyse bei aggressiv wachsenden Hypophysenadenomen in Deutschland durchzuführen.

### **Hypophysentumor-Register (HTR): aktueller Stand der Einsendungen und Neuigkeiten vom HTR**

W. Saeger berichtet über das Hypophysentumor-Register (HTR). Aktuell sind 9.904 Fälle erfasst. Einsenderstatistik 2015 und besondere Fälle 2015 werden vorgestellt. Die Fallzahlen waren durch fehlende finanzielle Unterstützung des HTR und durch Verunsicherungen, die mit dem Wechsel von W. Saeger ans UKE zusammenhingen, 2013 eingebrochen. Die zukünftige Struktur und Zielsetzung des HTR wurde 2015 neu definiert und kommuniziert. Seit Anfang 2016 gibt es mit W. Saeger und R. Buslei zwei gleichberechtigte Leiter des HTR. Herr Saeger berichtet über einen deutlichen Aufwärtstrend der Fallzahlen 2014 und 2015. Werden die bisherigen Einsendungen 2016 bis zum Jahresende hochgerechnet, dann werden mit 752 Einsendungen wieder die erfreulichen Fallzahlen früherer Jahre erreicht. Die zahlreichen wissenschaftlichen Aktivitäten des HTR und die Publikationen 2015 und 2016 werden vorgestellt.

Die finanzielle Unterstützung ist in den letzten Jahren eingebrochen. Eine Bitte um weitere Unterstützung des HTR wird an die Sponsoren gerichtet. Eine Sockelfinanzierung und Finanzierung für konkrete Projekte ist dringend erforderlich, um die erfolgreiche Arbeit des HTR fortsetzen zu können.

### **Copeptin in der Diagnose und Differentialdiagnose des Diabetes insipidus**

Ganz im Sinne der D.A.CH Tagung konnte Frau Prof. Mirjam Christ-Crain aus Basel für einen Vortrag gewonnen werden. Es war auch an der Zeit, sich thematisch wieder um den Hypophysen-Hinterlappen zu kümmern.

Die Referentin weist darauf hin, dass der klassische Durstversuch in der differentialdiagnostischen Abklärung des Polyurie-Polydipsie-Syndrom nur eine diagnostische Zuverlässigkeit von 70% aufweist. Insbesondere die Unterscheidung von primärer Polydipsie und partiellem Diabetes insipidus (D.i.) ist schwierig. Die Bestimmung von Vasopressin ist unzuverlässig. Die Bestimmung des Vasopressin-Precursors Copeptin ist verlässlicher und methodisch einfacher. In einer prospektiven Studie mit Durstversuch (Chicago-Protokoll) und Copeptin-Bestimmung konnte der nephrogene D.i. zuverlässig von den anderen Formen des Polyurie-Polydipsie-Syndroms unterschieden werden. Primäre Polydipsie und partieller D.i. konnten jedoch nicht zuverlässig differenziert werden. Wie in einer anderen Studie gezeigt, konnte stimuliertes Copeptin ( $\text{Na} > 147 \text{ mmol/L}$ ) im Durstversuch hingegen primäre Polydipsie und partiellen D.i. gut diskriminieren (Spezifität 94%, Sensitivität 94%). Auf der Grundlage von Studienergebnissen wurde ein neuer Algorithmus für die Differentialdiagnose des Polyurie-Polydipsie-Syndroms veröffentlicht (Christ-Crain, Fenske Nat Rev Endocrinol 2016). In der CODDI Studie wird derzeit ein neuer diagnostischer Test mit hypertoner NaCl Infusion plus Copeptin-Bestimmung evaluiert. Bisher sind 50 von geplanten 140 Patienten in die Studie eingeschlossen.

In der Diskussion bestätigt Frau Christ-Crain, dass das Risiko der hypertonen NaCl Infusion gering ist und die Untersuchung weniger belastend ist als der klassische Durstversuch.

Es wird gefragt, ob es neue Erkenntnisse in der Erkennung und Prädiktion des postoperativen SIADH gibt. Dies wird verneint. Eine prädiktive Bedeutung niedriger postoperativer Copeptin-Werte für die Entwicklung eines Diabetes insipidus konnte hingegen gezeigt werden.

### **Haaranalyse bei endokrinologischen Erkrankungen – lohnt der Blick in die Vergangenheit?**

Mareike Stieg und Matthias Auer stellen die Haaranalyse bei endokrinologischen Erkrankungen vor. Vorteile der Haaranalyse sind die nicht-invasive Abnahme, die einfache Lagerung und die sehr stabile

Speicherung endogener Substanzen. Das Haarwachstum beträgt etwa 10 mm/Monat, woraus sich der zu untersuchende Zeitraum ableiten lässt. Die aufwändige Methodik der Haaranalyse wird ausführlich dargestellt. Im endokrinologischen Bereich liegen Erfahrungen mit der Cortisol-Messung im Haar vor, welches stabil über Monate bis Jahre gespeichert wird. Die Mittelwerte verschiedener ELISAs differieren bis zum Faktor 2,3, so dass Labor-interne Referenzbereiche zu fordern wären. Cortisol im Haar kann beim Cushing-Syndrom zur Diagnosestellung und zur Beurteilung des Remissionsstatus herangezogen werden. Besonders hilfreich könnte das Haar-Cortisol beim zyklischen Cushing-Syndrom sein.

Im Haar können aber auch zahlreiche andere Metabolite nachgewiesen werden. Herr Auer, der sich während eines Forschungsaufenthaltes in Auckland intensiv mit der Haaranalyse beschäftigen konnte, berichtet über Beispiele.

### **Diagnostik, Substitution und Schulung bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz – Ergebnisse der nationalen Umfrage**

Marcus Quinkler stellt die Ergebnisse der gemeinsamen nationalen Befragung der Sektion Nebenniere und der AG Hypophyse vor. Die Umfrage wurde initiiert, da Diagnostik, Substitution und Schulung uneinheitlich praktiziert werden. Ziel war es, die Realität in der täglichen Praxis zu erfassen. Die Fragebögen wurden über den Verteiler der DGE versandt und von 50 Zentren oder Praxen beantwortet.

**Diagnostik:** Wie zu erwarten erfolgt eine häufige Testung bei Makroadenomen, bei anderen klinischen Situationen/Entitäten ist die Testung uneinheitlich. Als bestätigende Testes für den Nachweis einer NNR-Insuffizienz werden ACTH-Test, IHT und CRH-Test etwa gleich häufig eingesetzt, die Cut-off sind jeweils uneinheitlich. Das Pausieren von Hydrocortison vor Testung umfasst eine beträchtliche Spannbreite, am häufigsten ist jedoch das Pausieren über 24 Stunden. Die postoperative Re-Evaluation der NNR-Achse stützt sich erstaunlicherweise meist nur auf die klinische Symptomatik und die Bestimmung der Basalwerte.

**Therapie:** Die Substitutionsform (Tagesdosis, Anzahl täglicher Einzeldosen) ist sehr unterschiedlich. Überraschend ist, dass doch einige Zentren Hormonmessungen zur Beurteilung der Substitutionsdosis durchführen. Für ein Notfallset werde zusätzliche Hydrocortison-Tabletten, Prednisolon-Zäpfchen oder Hydrocortison-Notfallampullen präferiert.

**Schulung:** In der Mehrzahl der Kliniken und Praxen erfolgt eine Schulung der Patienten bezüglich der Nebennieren-Insuffizienz, die meist vom Arzt, aber auch von Arzthelferinnen und Endokrinologie-Assistentinnen abgehalten wird. Bei Fieber führt man fast unisono eine deutliche Dosiserhöhung der Substitution durch. Sehr heterogen sind die Empfehlungen bei milden Erkrankungen (Übelkeit, Husten, laufende Nase ohne Fieber), bei sportlichen Aktivitäten oder zahnärztlichen Behandlungen. Die Ergebnisse sollen publiziert werden. Auf Grundlage der Ergebnisse könnten gemeinsame Empfehlungen erarbeitet werden.

### **Sonstiges**

Die Herbstsitzung der AG Hypophyse und Hypophysentumore findet am Donnerstag, den 24. November 2016 in Lübeck statt – in traditioneller Weise back-to-back mit der Jahrestagung der Sektion Neuroendokrinologie, die am 25. November veranstaltet wird.

Rolf Buslei  
Harald Schneider  
Jörg Flitsch  
Jürgen Honegger (Sprecher der AG)  
- Der Vorstand der AG Hypophyse und Hypophysentumore -