

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Kurzversion der S2k-Leitlinie

„Diagnostik und Therapie

klinisch hormoninaktiver Hypophysentumoren“

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

AWMF-Registernummer:

089-002

Autoren der Leitlinie (in alphabetischer Reihenfolge):

Jörg Bojunga, Michael Buchfelder, Timo Deutschbein, Beate Ditzen, Martin Fassnacht, Jörg Flitsch, Rüdiger Gerlach, Elfriede Gertzen, Jürgen Honegger, Gerhard Horstmann, Cornelia Jaursch-Hancke, Arend Koch, Ulrich J. Knappe, Ilonka Kreitschmann-Andermahr, Mirjam Kunz, Wolf Lagrèze, Nils H. Nicolay, Werner Paulus, Martin Reincke, Wolfgang Saeger, Manuel Schmidt, Matthias M. Weber, Helmut Wilhelm

Organisationsteam der Leitlinie:

Cornelia Jaursch-Hancke (Kordinatorin), Martin Fassnacht (Kordinator), Timo Deutschbein (Sekretär)

Wichtiger Hinweis:

Die vorliegende Kurzversion der Leitlinie umfasst lediglich die wesentlichen Empfehlungen und Tabellen der Vollversion. Weiterführende Informationen müssen demnach stets der im Januar 2020 veröffentlichten und 5 Jahre gültigen Vollversion entnommen werden. Zur besseren Orientierung ist die Nummerierung der hier widergegebenen Empfehlungen und Tabellen identisch zur Vollversion.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Präambel	3
Siehe Vollversion.	
2. Leitlinienreport	3
Siehe Vollversion.	
3. Definition	3
Siehe Vollversion.	
4. Diagnostik	3
5. Therapie	5
I. Vorgehen bei Erstdiagnose	5
II. Perioperatives Management	7
III. Empfehlungen bei Rest- und Rezidivtumoren	8
6. Pathologie	9
7. Nachsorge	12
I. Allgemeines	12
II. Unmittelbarer postoperativer Verlauf (bis etwa 2 Wochen nach der Operation)	13
III. Kurzfristiger postoperativer Verlauf (etwa 6-12 Wochen nach der Operation)	13
IV. Mittel- und langfristiger postoperativer Verlauf	14
V. Nachsorge nach strahlentherapeutischen Interventionen	16
VI. Nachsorge von Patienten ohne vorherige Hypophysen-Operation	16
8. Beratung und Schulung	17
9. Besondere Personengruppen	18
I. Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch	18
II. Schwangere Patientinnen	19
III. Patienten mit relevanter Morbidität bzw. Gebrechlichkeit	20
10. Literatur	20
Siehe Vollversion.	

1. Präambel

Siehe Vollversion der Leitlinie.

2. Leitlinienreport

Siehe Vollversion der Leitlinie.

3. Definition und allgemeine Empfehlung

Empfehlung 3.1:

Jeder Patient mit neu nachgewiesenem oder bekanntem Hypophysentumor **soll** von einem interdisziplinären Team aus in der Behandlung von Hypophysentumoren erfahrenen Ärzten* diagnostiziert und behandelt werden.

Starker Konsens

* Obligat unter Einbezug von Endokrinologie, Neurochirurgie und (Neuro-)Radiologie, je nach Tumorgroße oder geplanter Intervention zusätzlich auch noch (Neuro-)Pathologie, Ophthalmologie und Strahlentherapie, bei speziellen Fragestellungen ggf. auch andere Fachdisziplinen (z.B. Gynäkologie, Neurologie und Psychologie).

4. Diagnostik

Empfehlung 4.1:

Bei Patienten mit einem Hypophysentumor **sollen** eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung zur Evaluation von Symptomen einer Hypophyseninsuffizienz bzw. eines Hormonexzesses sowie von lokalen Symptomen durch die Raumforderung durchgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 4.2:

Bei Patienten mit einem klinisch hormoninaktiven Hypophysentumor **soll** eine laborchemische Sicherung der Diagnose hormoninaktiver Hypophysentumor erfolgen.

Eine mögliche Hormonaktivität **soll** durch basale morgendliche Messung von Prolaktin, TSH, freiem T4 (fT4), freiem T3 (fT3), LH, FSH, Gesamt-Testosteron (bei Männern) bzw. Östradiol (bei prämenopausalen Frauen), IGF-1, und einen 1 mg Dexamethason-Test abgeklärt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 4.3:

Bei Makroadenomen **soll** die Hypophysenfunktion in Bezug auf eine Hypophyseninsuffizienz überprüft werden. Hierzu gehören eine basale morgendliche Messung von TSH, freiem fT4, fT3, LH, FSH, Gesamt-Testosteron (bei Männern) bzw. Östradiol (bei prämenopausalen Frauen), Cortisol und IGF-1.

Bei Auffälligkeiten **soll** eine weitere Funktionstestung erfolgen.

Auch größere Mikroadenome (mit einer Größe von 6-9 mm) führen ggf. zu einer Hypophyseninsuffizienz und **sollten** deshalb auch hinsichtlich einer Funktionsstörung laborchemisch untersucht werden.

Starker Konsens**Laborparameter**

- Prolaktin
- TSH, fT4, fT3
- LH, FSH, Sexualhormone
 - bei prämenopausalen Frauen Östradiol
 - bei Männer Gesamt-Testosteron
- IGF-1
- Morgendliches basales Cortisol^A
- 1 mg Dexamethason-Test

Tabelle 6: Obligate Hormonparameter bei Erstdiagnose eines Hypophysentumors. Legende: ^A Cortisol ist nur bei Makroadenomen und großen Mikroadenomen (≥ 6 mm) zu bestimmen, bei grenzwertigen Befunden sind Funktionstests erforderlich (weitere Informationen hierzu im Erläuterungstext).

Empfehlung 4.4:

Zum bildgebenden Nachweis und zur Charakterisierung von Hypophysentumoren **soll** die Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie der Sella erfolgen.

Starker Konsens

	Beschreibung
MRT-Charakteristika	Eine Feldstärke von mindestens 1,5 und idealerweise 3 Tesla (T) [51], eine Schichtdicke von 1,5-2 mm, einen kleinen Bildwinkel („Field of View“, FoV), eine hohe Matrix und in-Plane idealerweise eine Auflösung von 0,5 x 0,5 mm
	T2-Wichtung (T2w) in coronarer Schichtung, ausgerichtet nach dem Infundibulum (sagittaler T2w Localizer); ergänzend mindestens eine zweite Ebene in axialer oder sagittaler Schichtung
	T1-Wichtung (T1w) coronar und sagittal nativ
	T1w coronar und sagittal nach intravenöser Kontrastmittel-Gabe (z.B. 0,05 mmol/kg Körpergewicht (bei Mikroadenomen) bzw. 0,1 mmol/kg Körpergewicht (bei Makroadenomen) eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels) (25,59)
	3D T1 MPRAGE Volumendatensatz mit 1 mm isotroper Voxelgröße nach intravenöser Kontrastmittelgabe
Kontrastmittel-Gabe	Flussrate des Kontrastmittels: 2 ml/s
	Zeitpunkt der Injektion: Beginn der 2. dynamischen Messung
	Dauer der dynamischen Messung: max. 30 s
	Anzahl der Messungen: 6-8
	MRT-Sequenz: coronare T1 Turbo-Spin-Echo
	Voxelgröße: 0,5 x 0,5 x 2 mm
	Spülung: 20 ml NaCl-Flush mit einer Flussrate von 2,0 ml/s

Tabelle 7: Mögliches Protokoll für eine MRT-Bildgebung der Sellaregion.

Empfehlung 4.5:

Bei Hypophysentumoren, die in der Magnetresonanztomographie einen Kontakt zur Sehbahn aufweisen, **soll** eine augenärztliche Diagnostik durchgeführt werden.

Starker Konsens

5. Therapie

I. Vorgehen bei Erstdiagnose

Empfehlung 5.1:

Bei symptomlosen, hormoninaktiven Hypophysentumoren (< 1 cm) **soll** der Patient primär observierend begleitet werden („wait and scan“).

Bei symptomlosen, hormoninaktiven Hypophysentumoren (≥ 1 cm) **kann** der Patient meist primär observierend begleitet werden („wait and scan“).

Starker Konsens

Empfehlung 5.2:

Bei symptomlosen, hormoninaktiven Hypophysentumoren **sollte** in der Regel keine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten durchgeführt werden.

Sofern unklar ist, ob eine funktionelle Hyperprolaktinämie bei klinisch hormoninaktivem Adenom oder doch ein Prolaktinom vorliegt, **kann** ein zeitlich begrenzter Behandlungsversuch mit Dopaminagonisten erfolgen.

Die Verlaufskontrolle **sollte** sowohl endokrinologisch (mit Bestimmung des Prolaktin-Serumwertes) als auch radiologisch erfolgen.

Starker Konsens**Empfehlung 5.3:**

Bei einer (drohenden) Beeinträchtigung des Sehvermögens **soll** eine operative Behandlung des Hypophysentumors durchgeführt werden.

Tumoren, die ein signifikantes Größenwachstum aufweisen (v.a. in Bezug auf kritische Umgebungsstrukturen wie die Sehbahn), **sollten** operiert werden.

Der Nachweis einer relevanten Hypophyseninsuffizienz **kann** als Operationsindikation gewertet werden.

Hypophysentumoren sind selten die Ursache für Kopfschmerzen, weshalb eine Operationsindikation allein aufgrund dieses Symptoms zurückhaltend gestellt werden **sollte**.

Starker Konsens**Empfehlung 5.4:**

Bei hochgradigen oder rasch progredienten neuroophthalmologischen Defiziten **soll** eine notfallmäßige neurochirurgische Vorstellung erfolgen.

Starker Konsens**Empfehlung 5.5:**

Die neurochirurgische Intervention **sollte** durch Neurochirurgen mit ausreichender Erfahrung in der Hypophysenchirurgie erfolgen.

Starker Konsens**Empfehlung 5.6:**

Da die Ergebnisse mikrochirurgischer und endoskopischer transssphenoidaler Operationen gleichwertig sind, **sollte** die Wahl des Visualisierungsmodus von der Erfahrung des Operators mit der optischen Technik und seiner Präferenz abhängig gemacht werden.

Starker Konsens

Empfehlung 5.7:

Beim transssphenoidalen Zugang sollen Sinus sphenoidalis und Sella turcica weit genug geöffnet werden, um alle präoperativ als resektabel angesehenen Tumoranteile entfernen zu können.

Starker Konsens

Empfehlung 5.8:

Neuronavigation und intraoperative Bildgebung mittels Ultraschall **können** zur Erhöhung der Sicherheit und der Resektionsrate bei transssphenoidalen Operationen von Hypophysentumoren genutzt werden. Die intraoperative Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie **kann** bei Operationen von Hypophysentumoren zur Erhöhung der Resektionsrate eingesetzt werden.

Starker Konsens

II. Perioperatives Management

Empfehlung 5.9:

Bei Vorliegen oder Verdacht auf eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz **soll** eine adäquate Glukokortikoidsubstitution erfolgen.

Die perioperative Substitution von Hydrocortison bei der Resektion von Hypophysentumoren **sollte** nach einem standardisierten lokalen Protokoll durchgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 5.10:

Bei möglichem oder bewiesenem Vorliegen einer postoperativen Nebennierenrinden-Insuffizienz **sollen** Betroffene noch vor der Entlassung suffizient über die notwendige Medikation und die Notwendigkeit einer bedarfsgerechten Adaptation aufgeklärt werden (siehe auch **Empfehlung 8.1** und **Empfehlung 8.2**).

Starker Konsens

Empfehlung 5.11:

Bei prä- oder postoperativem Nachweis einer Hypothyreose **soll** vor Aufnahme einer Substitutionstherapie zunächst eine kortikotrope Insuffizienz ausgeschlossen werden, da sich diese sonst klinisch demaskieren kann.

Zur Diagnosestellung sowie zur Dosistitration der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie **soll** das fT4 (und nicht das in diesem Fall häufig erniedrigte bzw. inadäquat niedrige TSH) berücksichtigt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 5.12:

Um ein mögliches SIADH und/oder einen Diabetes insipidus frühzeitig zu erkennen, **sollen** nach der Operation bis mindestens zum 10. postoperativen Tag regelmäßig die Serum-Elektrolyte bestimmt und die Patienten entsprechend ausführlich aufgeklärt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 5.13:

Nach einem neurochirurgischen Eingriff **soll** auf das mögliche Auftreten von Liquorfisteln, Meningitiden und Sehstörungen geachtet werden.

Starker Konsens

Empfehlung 5.14:

Eine kurzfristige postoperative Bildgebung der Sellaregion ist in der Regel verzichtbar und **sollte** bestimmten Fragestellungen vorbehalten sein (z.B. zur Größenbeurteilung intraoperativ verbliebener Tumorreste, neu aufgetretenen Sehstörungen oder neurologischen Defizite mit der Frage einer Nachblutung oder Gefäßverletzung).

Die erste reguläre Verlaufsbildung **sollte** nach 3-6 Monaten erfolgen.

Starker Konsens

III. Empfehlungen bei Rest- und Rezidivtumoren

Empfehlung 5.15:

Bei Rest- oder Rezidivgewebe eines hormoninaktiven Hypophysentumors **sollen** das Observieren („wait and scan“), die Re-Operation und die Strahlentherapie (siehe **Empfehlung 5.16** und **Empfehlung 5.17**) erwogen werden (möglichst in einer interdisziplinären Fallkonferenz unter endokrinologischer, chirurgischer, pathologischer, radiologischer, ophthalmologischer und strahlentherapeutischer Beteiligung).

Starker Konsens

Empfehlung 5.16:

Die Strahlentherapie von Rest-/Rezidivgewebe hormoninaktiver Hypophysenadenome **kann** abhängig von den individuellen pathoanatomischen Gegebenheiten mittels Radiochirurgie erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 5.17:

Die Strahlentherapie von Rest-/Rezidivgewebe hormoninaktiver Hypophysenadenome **kann** mittels fraktionierter Strahlentherapie erfolgen.

Die Strahlentherapie von Hypophysenadenomen, welche nicht für die Radiochirurgie geeignet sind (z.B. bei Nähe zum optischen System), **sollte** fraktioniert erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 5.18:

Bei postoperativ wachsendem Tumorrest und nach Ausschöpfung operativer und strahlentherapeutischer Optionen **kann** in Einzelfällen die Behandlung von hormoninaktiven Hypophysenadenomen mit Dopaminagonisten erwogen werden. Für Somatostatinanaloga besteht in dieser Indikation keine ausreichende Evidenz.

Starker Konsens (bei einer Enthaltung)

Empfehlung 5.19:

Als Erstlinien-Chemotherapie für aggressive Hypophysenadenome mit dokumentiertem Tumorwachstum und fehlender chirurgischer oder strahlentherapeutischer Behandlungsoption **sollte** eine Monotherapie mit Temozolomid durchgeführt werden.

Starker Konsens (bei einer Enthaltung)

6. Pathologie

Empfehlung 6.1:

Das Gewebsmaterial aus einer Hypophysentumor-Operation **soll** nach den Kriterien der jeweils gültigen WHO-Klassifikation für Tumoren endokriner Organe und Tumoren des zentralen Nervensystems aufgearbeitet und beurteilt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.2:

Zur histopathologischen Aufarbeitung von Hypophysenadenomen **sollen** analog zur WHO-Klassifikation Antikörper gegen die hypophysären Hormone (GH, Prolaktin, TSH, ACTH, FSH, LH, a-SU), die drei hypophysären Transkriptionsfaktoren (PIT-1, T-PIT, SF-1), den Östrogen-Rezeptor und den Proliferationsmarker Ki-67 im Labor bereitgehalten werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.3:

Da die Identifikation bestimmter Hormon-produzierender als auch Transkriptionsfaktor-positiver Hypophysenadenome prognostische Relevanz hat, **sollen** im schriftlichen Pathologiebefund die Hormon- und Transkriptionsfaktor-Subtypen benannt werden.

Starker Konsens

Tumortyp	Immunhistochemie		Aggressiv	Hauptfunktion	mögliche Funktion
	Hormone und Rezeptoren	Transkriptionsfaktor			
Somatotrope Adenome					
Dicht granuliertes STH-Adenom	GH, ggf. PRL, a-SU, ÖR negativ	PIT-1		Akromegalie	
Gering granuliertes STH-Adenom	GH, ggf. PRL, a-SU, ÖR negativ	PIT-1	ja	Akromegalie	silent
Undifferenziertes STH-Adenom	GH, ggf. PRL, ÖR negativ	PIT-1	ja	Akromegalie	silent
Laktotrope Adenome					
Dicht granuliertes PRL-Adenom	PRL, ÖR positiv	PIT-1		Hyperprolaktinämie	
Gering granuliertes PRL-Adenom	PRL, ÖR positiv	PIT-1	Makro-adenome beim Mann	Hyperprolaktinämie	silent
Azidophiles Stammzell-Adenom	PRL, (GH), ÖR positiv	PIT-1	ja	Hyperprolaktinämie	Akromegalie
Undifferenziertes PRL-Adenom	PRL, ÖR positiv	PIT-1	ja	Hyperprolaktinämie	silent
Gemischte STH-Prolaktin Adenome					
Dicht granuliertes GH-/PRL-Adenom	GH, PRL, ÖR positiv	PIT-1		Akromegalie	Hyperprolaktinämie
Gering granuliertes GH-/PRL-Adenom	GH, PRL, ÖR positiv	PIT-1		Akromegalie	Hyperprolaktinämie
Mammosomatotropes Adenom	GH, PRL, ÖR positiv	PIT-1		Akromegalie	Hyperprolaktinämie
Thyreotrope Adenome					
TSH-Adenom	TSH (PRL)	PIT-1		TSH-Überfunktion	silent
Undifferenziertes TSH-Adenom	TSH, PRL	PIT-1		TSH-Überfunktion	Hyperprolaktinämie
Plurihormonale Adenome					
PIT-1-positives plurihormonales Adenom	GH, PRL, TSH, andere	PIT-1	ja	Inaktiv	Hyperprolaktinämie
T-PIT- oder SF-1-positives Adenom	Unterschiedliche Kombinationen	T-PIT oder SF-1	unklar		
Kortikotrope Adenome					
Dicht granuliertes ACTH-Adenom	ACTH	T-PIT		Morbus Cushing	silent → aggressiv
Gering granuliertes ACTH-Adenom	ACTH	T-PIT		Morbus Cushing	silent → aggressiv
Crooke-Zelladenom	ACTH	T-PIT	ja	Morbus Cushing	silent
Gonadotrope Adenome				Inaktiv	
FSH- oder LH- oder FSH-/LH-Adenom	FSH und/oder LH	SF-1			
alpha-Subunit Adenom	a-SU	SF-1		inaktiv	
Hormon- und Transkriptionsfaktor-negative Tumoren	negativ	negativ		inaktiv	
Nullzell-Adenom	negativ	negativ		inaktiv	

Tabelle 8: WHO-Klassifikation der Hypophysenadenome von 2017. Abkürzungen: ACTH, adrenocorticotropes Hormon; a-SU, alpha-Subunit; FSH, follikelstimulierendes Hormon; GH, growth hormone; LH, luteinisierendes Hormon, ÖR, Östrogenrezeptor; PIT-1, Pituitary-specific positive transcription factor; PRL, Prolaktin; T-PIT, T-PIT-box factor pituitary; TSH, thyreotropes Hormon; SF-1, Steroidogenic Factor 1.

Empfehlung 6.4:

Für Hormon-negative, Transkriptionsfaktor-positive Adenome **sollen** analog zur WHO-Klassifikation folgende Diagnosen angewandt werden:

- Hormon-inaktives PIT-1 positives Hypophysenadenom (eine nähere Zuordnung zu GH-Prolaktin- oder TSH-Adenomen ist nicht sicher möglich)
- Hormon-inaktives gonadotropes Hypophysenadenom (SF-1-positives Adenom)
- Hormon-inaktives kortikotropes Hypophysenadenom (T-PIT-positives Adenom)

Starker Konsens (bei einer Enthaltung)

Empfehlung 6.5:

Zusätzlich zu der histologischen Klassifikation eines Hypophysentumors **soll** analog zur WHO-Klassifikation dessen klinische Wertigkeit und Aggressivität beurteilt werden, wozu klinische Angaben zur endokrinen Aktivität des Tumors und zu radiologischen Befunden bezüglich der Ausbreitung und Invasivität erforderlich sind.

Starker Konsens

Empfehlung 6.6:

Bei Vorliegen von Aggressivitätskriterien **soll** analog zur WHO-Klassifikation bei der Diagnose im schriftlichen Pathologiebefund hinter dem Hormon- und Transkriptionsfaktor-Subtyp noch der Zusatz „mit Merkmalen der Aggressivität“ aufgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.7:

Zur Planung einer Pharmakotherapie **kann** die Immunhistologie mit Nachweis der Somatostatin- und Dopaminrezeptoren hilfreich sein.

Sofern bei aggressiven Hypophysenadenomen und -karzinomen eine Therapie mit Temozolomid erwogen wird, **kann** eine MGMT-Bestimmung ergänzt werden.

Starker Konsens (bei drei Enthaltungen)

Empfehlung 6.8:

Eine molekulargenetische Untersuchung des Gewebes hormoninaktiver Hypophysenadenome **kann** aufgrund fehlender klinischer Konsequenz aktuell nicht empfohlen werden.

Starker Konsens (bei einer Enthaltung)

7. Nachsorge

I. Allgemeines zur Nachsorge

Empfehlung 7.1:

Patienten mit Hinweisen auf eine Keimbahnmutation **sollten** auf die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung hingewiesen werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.2:

Nach einem neurochirurgischen Eingriff an der Hypophyse **soll** der Patient darauf hingewiesen werden, dass bestimmte Alltags- und Freizeitaktivitäten für einen begrenzten Zeitraum zu meiden sind.

Starker Konsens

Aktivität	empfohlene Karenzzeit (in Wochen) nach transspheoidalem Routinezugang			empfohlene Karenzzeit (in Wochen) nach erweitertem Zugang		
	Variation	Median	Empfehlung	Variation	Median	Empfehlung
Alltägliche Aktivitäten						
Nase schnäuzen	<1-8	3	3 ^A	1-12	4	4 ^A
Haare waschen	<1-1	<1	<1	<1-2	<1	<1
Saunagang	1-4	4	4	2-12	4	4
Blasinstrument spielen	3-12	6	6 ^B	3-26	8	6 ^B
Fliegen	<1-8	1,5	1 ^C	<1-8	2,5	2 ^C
Schwer Heben	<1-8	4	4	1-26	6	6
Autofahren	<1-12	1	<1 ^D	<1-12	4	2 ^G
CPAP-Gerät nutzen	<1-12	3,5	3 ^A	<1-12	4	4 ^A
Geschlechtsverkehr haben	<1-4	1	1	<1-8	3,5	2
Sportliche Aktivitäten						
Nordic Walking	<1-4	2	2	<1-6	3	3
Joggen	<1-6	4	3	<1-12	5	4
Brustschwimmen	1-8	4	4	2-12	6	6
Kraulen	1-8	4	4	2-12	6	6
Tauchen	4-26	8	12 ^E	6-∅	12	12 ^E
Tennis	<1-8	4	4	4-12	7	6
Fußball	<1-8	4	4 ^F	4-12	8	8 ^F
Leistungssport	4-12	6	6	6-12	12	10
Berufliche Aktivitäten (8 Stunden/Tag)						
Sitzende Tätigkeit	<1-3	1,5	2	<1-4	2	3
Körperliche Tätigkeit	<1-6	3,5	4 ^A	2-12	6	6 ^A

Tabelle 9: Handlungsanweisungen nach routinemäßigen oder erweiterten transspheoidalen Eingriffen von 14 deutschen Neurochirurgen (mit insgesamt etwa 1000 transspheoidalen Operationen pro Jahr). Unter der Spalte „Variable“ finden sich die Angaben der an der Umfrage teilnehmenden Neurochirurgen in ihrer jeweiligen Reichweite („von...bis...“). Legende: A) Länger nach intraoperativem Liquorfluss; B) Startpunkt für stufenweise Erhöhung der Aktivität; C) Ausschluss intrakranieller Luft (innerhalb des Schädels) ist Voraussetzung, z. B. durch CT; D) Vorausgesetzt, Hyponatriämie ist ausgeschlossen und Patient fühlt sich wohl; E) Statement des verantwortlichen Operators ist verbindlich; F) Keine Kopfbälle; G) Vorausgesetzt, die Hirnoberfläche war weder durch den Tumor noch die Operation involviert; ∅ = nie (für weiterführende Informationen wird auf die entsprechende Originalarbeit verwiesen). Tabelle modifiziert nach (202).

Empfehlung 7.3:

Patienten **sollen** gezielt nach psychosozialen Konsequenzen und Begleitscheinungen des Hypophysentumors befragt werden. Der Einsatz von Fragebögen **kann** dabei hilfreich sein.

Starker Konsens

II. Nachsorge im unmittelbar postoperativen Verlauf (bis etwa 2 Wochen nach der Operation)

Zum perioperativen und unmittelbar postoperativen Verlauf (bis etwa 2 Wochen nach der Operation) wird bereits in **Kapitel 5** zur Therapie (und dort in den **Empfehlungen 5.9-5.14**) Stellung genommen.

III. Nachsorge im kurzfristigen postoperativen Verlauf (etwa 6-12 Wochen nach der Operation)**Empfehlung 7.4:**

Eine postoperative Nachsorge **soll** engmaschig und nach lokalen interdisziplinären Standards erfolgen. Sofern keine lokalen interdisziplinären Standards existieren, **kann** z.B. nach dem in **Abbildung 1**, **Abbildung 2** und **Tabelle 10** aufgeführten Procedere verfahren werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.5:

Innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ **soll** eine ausführliche endokrinologische Nachsorge erfolgen.

Das endokrinologische Labor **soll** bei allen Patienten eine morgendliche Messung von TSH, fT4, fT3, Cortisol, IGF-1, LH, FSH sowie Gesamt-Testosteron (bei Männern) bzw. Östradiol (bei prämenopausalen Frauen) beinhalten.

Eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz **soll** nach frühestens 6 und spätestens 12 Wochen verbindlich ausgeschlossen werden z.B. mittels einer geeigneten dynamischen Funktionstestung (siehe **Empfehlung 4.3**)

Bei Verdacht auf einen Diabetes insipidus **sollte** die Urin-Osmolalität bestimmt und ggf. ein entsprechender Funktionstest durchgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.6:

Obligat sollen eine bewiesene Insuffizienz von kortikotroper und thyreotroper Achse therapiert werden, bei anderen hypophysären Hormoninsuffizienzen **sollte** eine Substitutionstherapie geprüft werden (siehe hierzu auch **Empfehlung 5.9**, **Empfehlung 5.10** und **Empfehlung 5.11**). Bezüglich der adäquaten Schulung von Patienten wird auf **Empfehlung 8.1** und **Empfehlung 8.2** verwiesen.

Starker Konsens

Empfehlung 7.7:

Sofern keine offenkundige Beeinträchtigung besteht und regelmäßig eine bildgebende Nachsorge mittels Magnetresonanztomographie erfolgt, **kann** bei fehlenden radiologischen Hinweisen auf einen Kontakt zur Sehbahn auf ophthalmologische Verlaufsuntersuchungen verzichtet werden.

Starker Konsens

	unmittelbarer postoperativ	kurzfristiger Verlauf (bis zur 12. postoperativen Woche)
Elektrolyte	ja ^A	ja
Hormonlabor ^B	nein	ja
Funktionstest ^C	nein	ja ^D
Sella-MRT	nein	nein
Augenarzt	ja	nein ^E
postoperative Woche	0	2 4 6 8 10 12

Abbildung 1: Vorschlag zur postoperativen Nachsorge von Patienten in den ersten 12 Wochen nach der Operation eines hormoninaktiven Hypophysentumors. Legende: ^A regelmäßig bis min. zum 10. postoperativen Tag; ^B TSH, fT4, fT3, Cortisol, IGF1, LH, FSH, geschlechtsabhängig Östradiol bzw. Gesamt-Testosteron; ^C Dynamische Funktionstests zur diagnostischen Aufarbeitung einer möglichen kortikotropen Insuffizienz (siehe Erläuterungen zu der **Empfehlung 4.2**); ^D frühestens nach 6, besser nach 8 und spätestens nach 12 Wochen; ^E sofern Voruntersuchung unauffällig und Klinik blande im 1. Halbjahr keine erneute Durchführung mehr.

IV. Nachsorge im mittel- und langfristigen postoperativen Verlauf

Empfehlung 7.8:

Bei regelrechter Hypophysenfunktion **sollte** 1 Jahr nach der Operation eine ausführliche Labordiagnostik erfolgen. Ist diese erneut unauffällig, sollte die weitere endokrinologische Nachsorge beendet werden.

Zeigt sich eine Hypophyseninsuffizienz, **sollte** zunächst alle 6 Monate, später alle 1-2 Jahre lebenslang eine endokrinologische Nachsorge erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 7.9:

Eine erste MRT-Kontrolle **sollte** nach 3-6 Monaten postoperativ erfolgen.

Zeigt sich hierbei kein Rest- oder Rezidivtumor, **sollte** die nächste MRT-Kontrolle 2 Jahre nach der Operation wiederholt werden.

Bei unauffälligem Verlauf **sollten** die neuroradiologischen Kontrollintervalle anschließend weiter verlängert werden (auf alle 3 Jahre, somit erneute Bildgebung 5 bzw. 8 Jahre nach der Operation).

Sofern sich nach 8 Jahren bildgebender Nachsorge weiterhin kein Hinweis auf ein Rezidiv ergibt, **sollte** danach langfristig nur noch alle 5 Jahre eine Folgebildgebung veranlasst werden.

Bei Nachweis eines Resttumors in der ersten postoperativen MRT-Kontrolle **sollte** zunächst über 5 Jahre jährlich eine weitere Bildgebung erfolgen.

Bei stabilem Befund **kann** anschließend das Kontrollintervall verlängert werden (z.B. auf alle 2-3 Jahre).

In allen Fällen **sollte** eine lebenslange radiologische Nachsorge angeboten werden.

Starker Konsens

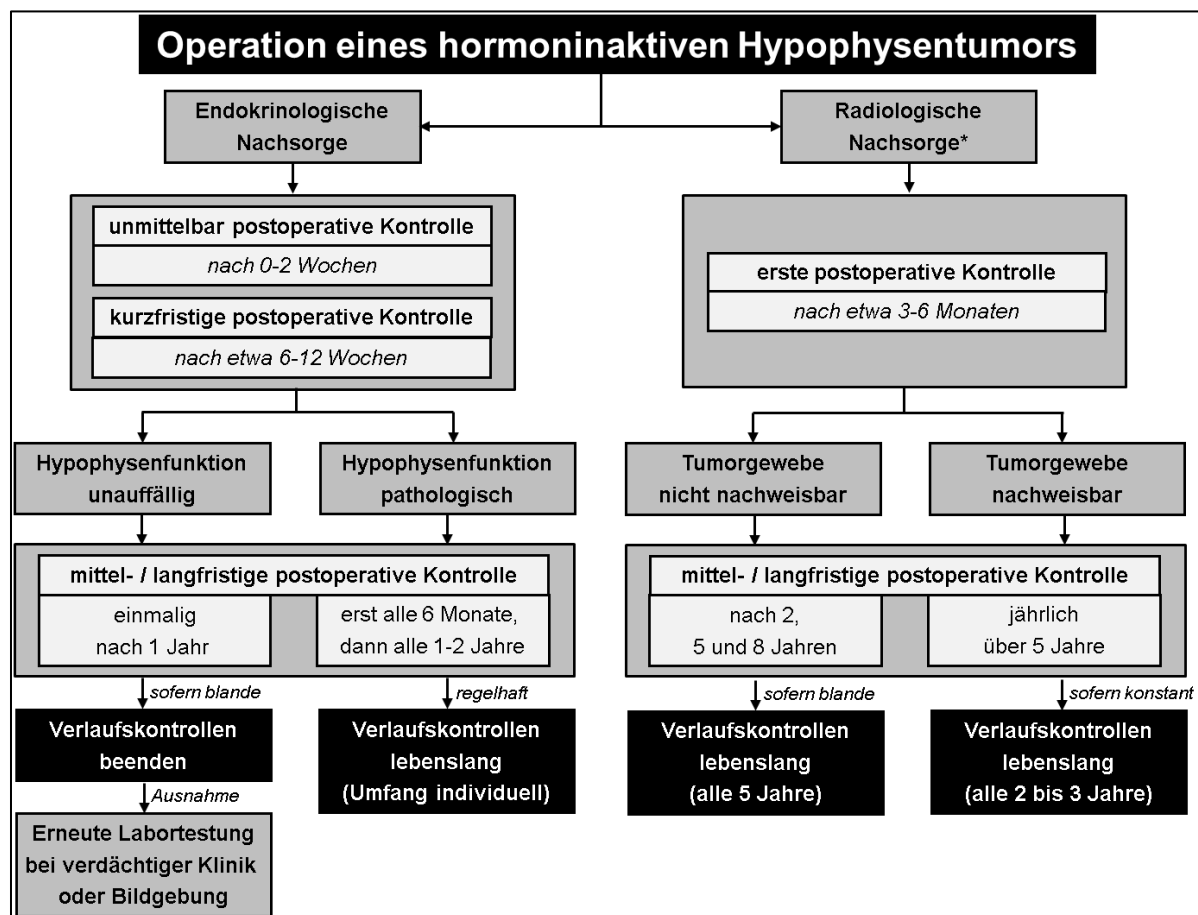


Abbildung 2: Vorschlag zur postoperativen Nachsorge von Patienten mit hormoninaktiven Hypophysentumoren. Legende: * Grundsätzlich ist die Magnetresonanztomographie die Untersuchung der Wahl, bei Kontraindikationen kann auf eine Computertomographie ausgewichen werden. Sofern keine offenkundige Beeinträchtigung des Sehvermögens besteht und regelmäßig eine bildgebende Nachsorge mittels Magnetresonanztomographie erfolgt, kann bei fehlenden radiologischen Hinweisen auf einen Kontakt zur Sehbahn auf ophthalmologische Verlaufskontrollen verzichtet werden.

Empfehlung 7.10:

Ergibt sich der Verdacht auf ein Tumorrezidiv oder ein relevantes Wachstum postoperativ verbliebenen Tumorgewebes, **sollen** konkrete Empfehlungen zum weiteren Vorgehen festgelegt werden (möglichst in einer interdisziplinären Fallkonferenz unter endokrinologischer, neurochirurgischer, (neuro-)pathologischer, (neuro-)radiologischer, ophthalmologischer und strahlentherapeutischer Beteiligung).

Starker Konsens

Empfehlung 7.11:

Bei langfristig verlaufsstabiler Beeinträchtigung der Sehfunktion sowie fehlendem Rest-/Rezidivtumor **sollte** die Notwendigkeit regelmäßiger augenärztlicher Nachsorge geprüft werden.

Sofern neue ophthalmologische Defizite auftreten oder ein möglicher Tumorkontakt zur Sehbahn vorliegt (z.B. verdächtiger Befund im Rahmen einer Kontroll-MRT), **soll** zeitnah eine ophthalmologische Untersuchung veranlasst werden.

In Abhängigkeit des Langzeitverlaufs **sollten** ggf. auch kürzere bzw. längere Kontrollintervalle geprüft werden.

Starker Konsens

V. Nachsorge nach strahlentherapeutischen Interventionen**Empfehlung 7.12:**

Nach einer Strahlentherapie **sollen** regelmäßige strahlentherapeutische Nachsorgen unter Einbezug einer Magnetresonanztomographie erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 7.13:

Nach Strahlentherapie hormoninaktiver Hypophysentumoren **sollten** lebenslang endokrinologische Nachsorgen erfolgen.

Die Intervalle der augenärztlichen Nachsorge **sollten** individuell festgelegt werden.

Starker Konsens

VI. Nachsorge von Patienten ohne vorherige Hypophysen-Operation**Empfehlung 7.14:**

Bei Mikroadenomen **soll** eine endokrinologische Verlaufskontrolle zunächst nach ca. 12 Monaten und anschließend über 3 Jahre einmal jährlich erfolgen, bevor im Fall von konstant unauffälligen Befunden die weiteren Untersuchungsintervalle individuell festgelegt werden.

Bei Makroadenomen **soll** eine endokrinologische Verlaufskontrolle zunächst nach ca. 3-6 Monaten und anschließend über 3 Jahre einmal jährlich erfolgen, bevor im Fall von konstant unauffälligen Befunden die weiteren Untersuchungsintervalle individuell festgelegt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.15:

Bei Mikroadenomen **soll** eine radiologische Verlaufskontrolle mittels MRT der Sellaregion zunächst jährlich über 3 Jahre erfolgen, bevor im Fall von konstant unauffälligen Befunden die weiteren Untersuchungsintervalle individuell festgelegt werden.

Konsens (bei zwei Enthaltungen)

Empfehlung 7.16:

Bei Makroadenomen ohne Kontakt zu Strukturen der vorderen Sehbahn **soll** eine radiologische Verlaufskontrolle mittels MRT der Sellaregion zunächst nach ca. 6 Monaten und anschließend über 3 Jahre einmal jährlich erfolgen, bevor im Fall von konstant unauffälligen Befunden die weiteren Untersuchungsintervalle individuell festgelegt werden.

Bei Makroadenomen mit Kontakt zu Strukturen der vorderen Sehbahn **soll** eine radiologische Verlaufskontrolle mittels MRT der Sellaregion zunächst nach ca. 3-6 Monaten und anschließend über 3 Jahre einmal jährlich erfolgen, bevor im Fall von konstant unauffälligen Befunden die weiteren Untersuchungsintervalle individuell festgelegt werden.

Starker Konsens

	Erste Kontrolle nach Erstdiagnose		Weitere Kontrollen	
	Zeitpunkt	Inhalt	Zeitpunkt	Inhalt
Mikroadenom	nach 12 Monaten	- Hormonlabor - Sella-MRT	- zunächst nach 24 und 36 Monaten - weitere Kontrollen nach individueller Einschätzung (Intervalllänge diskutieren!)	- Hormonlabor - Sella-MRT
Makroadenom ohne Kontakt zu Strukturen der vorderen Sehbahn	nach 6 Monaten	- Hormonlabor - Sella-MRT	- jährliche Kontrollen über 3 Jahre (d.h. inkl. Erstkontrolle insg. 4 Kontrollen) - weitere Kontrollen nach individueller Einschätzung (Intervalllänge diskutieren!)	- Hormonlabor - Sella-MRT
Makroadenom mit Kontakt zu Strukturen der vorderen Sehbahn	nach 3-6 Monaten	- Hormonlabor - Sella-MRT - Augenarzt	- jährliche Kontrollen über 3 Jahre (d.h. inkl. Erstkontrolle insg. 4 Kontrollen) - weitere Kontrollen nach individueller Einschätzung (Intervalllänge diskutieren!)	- Hormonlabor - Sella-MRT - Augenarzt

Tabelle 10: Abklärungsintervalle bei größenstabilen Hypophysenadenomen ohne endokrinologische Auffälligkeiten (zum Vorgehen bei schwangeren Patientinnen sei auf **Kapitel 9** und dort konkret auf **Abschnitt II** verwiesen).

Empfehlung 7.17:

Bei radiologischem Nachweis von Hypophysentumoren mit Kontakt zur oder Kompression der Sehbahn sollen obligat eine Gesichtsfelduntersuchung und optional eine OCT veranlasst werden. Bei Patienten mit einer nicht an Strukturen des visuellen Systems heranreichenden Hypophysenläsion, welche regelmäßig eine bildgebende Nachsorge mittels MRT erhalten, **kann** auf eine augenärztliche Untersuchung verzichtet werden.

Starker Konsens (bei einer Enthaltung)

8. Beratung und Schulung

Empfehlung 8.1:

Patienten mit hormoninaktiven Hypophysentumoren (und idealerweise auch deren Bezugspersonen) **sollen** dahingehend beraten werden, woran ein Mangel an lebensnotwendigen Hormonen (z.B. Cortisol, Schilddrüsenhormonen und ADH) und/oder ein Syndrom der inadäquaten Antidiurese zu erkennen sind und wie diese behandelt werden.

Starker Konsens (bei einer Enthaltung)

Empfehlung 8.2:

Patienten bei denen der Verdacht auf eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz besteht oder diese bereits diagnostiziert wurde, **sollen** einen Notfallausweis und ein Notfallset erhalten.

Zusätzlich **sollten** diese Patienten (idealerweise gemeinsam mit einer Bezugsperson) mittels strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen zur Diagnose geschult werden (mit regelmäßiger Wiederholung im Verlauf der Erkrankung).

Starker Konsens

Empfehlung 8.3:

Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen **sollen** relevante ärztliche Unterlagen (z.B. Entlassungsbrief, Befundberichte) ausgehändigt werden.

Sie (und nach Möglichkeit auch deren Bezugspersonen) **sollen** durch das zuständige medizinische Personal darüber informiert werden, dass eine Weiterbehandlung in einem für Hypophysenerkrankungen spezialisierten Zentrum oder Praxis sinnvoll ist.

Starker Konsens

Empfehlung 8.4:

Patienten mit hormoninaktiven Hypophysentumoren (und nach Möglichkeit auch deren Bezugspersonen) **sollen** durch das zuständige medizinische Personal (z.B. Ärzte, Endokrinologie-Assistenten) auf krankheitsbezogene Patientenorganisationen (u.a. Selbsthilfegruppen) aufmerksam gemacht werden.

Starker Konsens

9. Besondere Patientengruppen

I. Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch

Empfehlung 9.1:

Bei unerfülltem Kinderwunsch auf Boden eines hormoninaktiven Hypophysentumors mit konsekutivem hypogonadotropem Hypogonadismus **sollte** die Anbindung an ein Kinderwunschzentrum angeboten werden.

Starker Konsens

Empfehlung 9.2:

Im Vorfeld einer geplanten Schwangerschaft **sollte** bei Tumoren (v.a. mit einer Größe über 1 cm), welche im Verlauf potentiell eine Beeinträchtigung der Sehleistung bedingen könnten, eine operative Resektion diskutiert werden.

Bei Patientinnen, die nicht operiert werden, **soll** in der Schwangerschaft regelmäßig (mindestens alle 3 Monate) eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden.

Starker Konsens

II. Schwangere Patientinnen

Empfehlung 9.3:

Bei klinischer Notwendigkeit zu einer Bildgebung der Sellaregion **sollte** diese in der Schwangerschaft mittels einer nativen Magnetresonanztomographie erfolgen.

Eine Kontrastmittelgabe **sollte** nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 9.4:

Sofern in der Schwangerschaft eine Operation im Sella-Bereich erforderlich wird, **sollte** diese möglichst im 2. Trimenon erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 9.5:

In der Schwangerschaft sind Hormonparameter oft schwierig zu interpretieren. Bei Schwangeren **soll** daher vor einer Hormondiagnostik geprüft werden, ob die geplante endokrinologische Diagnostik sinnvolle therapeutische Konsequenzen hat.

Starker Konsens

Empfehlung 9.6:

Bei Vorliegen eines hormoninaktiven Hypophysentumors in der Schwangerschaft **sollen** unabhängig von vorbestehenden Schilddrüsenpathologien einmal pro Trimester die Schilddrüsenwerte kontrolliert werden.

Bei vorbekannter Hypothyreose ist nach positivem Schwangerschaftsnachweis regelhaft eine umgehende Dosisescalation des Levothyroxins erforderlich, um dem vermehrten Bedarf an Schilddrüsenhormon Rechnung zu tragen und eine suffiziente Kindsentwicklung zu gewährleisten.

Bei höhergradigem Verdacht auf eine Hypothyreose und nicht eindeutigen Laborbefund **soll** eine weiterführende Abklärung veranlasst werden (u.a. inklusive Bestimmung der Autoantikörper und Schilddrüsenultraschall), ggf. gefolgt von der Einleitung bzw. Adaptation einer Substitutionstherapie mit Levothyroxin.

Starker Konsens

Empfehlung 9.7:

Während die Substitutionsdosis des Hydrocortisons bei bekannter Nebennierenrindeninsuffizienz im Verlauf der Schwangerschaft (zumindest im ersten und zweiten Trimenon) üblicherweise nicht angepasst werden muss, **soll** im Rahmen des Geburtsvorgangs unbedingt eine adäquate Dosisescalation erfolgen.

Starker Konsens

III. Patienten mit relevanter Morbidität bzw. Gebrechlichkeit:**Empfehlung 9.8:**

Bei gebrechlichen und multimorbiden Patienten **soll** vor der Diagnostik stets erwogen werden, ob perspektivisch mögliche therapeutische Konsequenzen gezogen werden (können).

Im Vorfeld einer Operation **soll** eine Risikoabschätzung erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 9.9:

Vor allem bei (stark) adipösen Patienten **sollte** postoperativ an das erhöhte Risiko von Liquorfisteln gedacht werden.

Starker Konsens

Empfehlung 9.10:

Patienten mit hormoninaktiven Hypophysentumoren unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen unterliegen einem erhöhten Blutungsrisiko und bedürfen der besonderen Risikoabwägung und Vorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff. Ein frühzeitiger interdisziplinärer Austausch zum therapeutischen Vorgehen **sollte** stets angestrebt werden.

Starker Konsens

10. Literatur

Siehe Vollversion der Leitlinie.

Versions-Nummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 12/2019

Nächste Überprüfung geplant: 12/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online