

S1-Leitlinie – Anti-Diuretisches Hormon (ADH)-Mangel* bei Kindern und Jugendlichen

* neue Bezeichnung für Diabetes insipidus centralis

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie e.V. (DGPAED)

in Zusammenarbeit mit:

der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Gesellschaft für pädiatrische Radiologie (GPR) und dem Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

AWMF-Register-Nummer Nr. 174 - 020

Klasse: S1

Version 2 (September 2024)

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie e.V. (DGPAED)

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie e.V. (DGPAED)

Kontakt

Geschäftsstelle der DGPAED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: w.seel@dgked.de

Koordination der Leitlinienentwicklung der DGPAED e.V.

Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza

AWMF-Leitlinienberaterin

E-Mail: Susanne.Bechtold@med.uni-muenchen.de

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1. Definition und Prävalenz
2. Ätiologie
3. Klinische Symptomatik / Leitsymptome
4. Differentialdiagnosen Polyurie
5. Diagnostik
 - 5.1 Anamnese
 - 5.2 Körperliche Untersuchung
 - 5.3 Labordiagnostik
 - 5.3.1 24h-Bilanzierung
 - 5.3.2 Allgemeine Labordiagnostik
 - 5.3.3 Spezielle Labordiagnostik
 - 5.3.3.1 Basale Copeptin-Messung
 - 5.3.3.2 Arginin-stimulierte Copeptin-Messung
 - 5.3.3.3 Insulin-Hypoglykämie-stimulierte Copeptin-Messung
 - 5.3.3.4 Durstversuch
 - 5.4 Bildgebende Diagnostik
 - 5.5 Vorgehen bei Hypophysenstielverdickung im MRT
 - 5.6 Besonderheiten
 - 5.6.1 Glukokortikoidmangel / Hypothyreose
 - 5.6.2 Triphasischer Verlauf nach neurochirurgischen Eingriffen
6. Therapie
 - 6.1 Darreichungsformen
 - 6.2 Rahmenbedingungen für die Einstellung
 - 6.3 Dosis
 - 6.4 Risiken
 - 6.5 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen
 - 6.6. Besonderheiten im 1. Lebenshalbjahr
 - 6.7 Therapieüberwachung / Therapiekontrollen
 - 6.8 Verhalten im Krankheitsfall
7. Patientenorganisation
8. Literatur
9. Verfahren zur Konsensbildung

Anlage 1: Durstversuch mit Protokoll

Anlage 2: Notfallausweis

Abbildungsverzeichnis

- **Abb. 1:** Diagnostik-Algorithmus bei Polyurie und Polydipsie
- **Abb. 2:** Veränderung der Hypophysenstiel-Dicke im Verlauf
- **Abb. 3:** Diagnostik-Algorithmus bei Hypophysenstielverdickung

Tabellenverzeichnis

- **Tab. 1:** Ätiologie des AVP-Mangels
- **Tab. 2:** Beurteilung des spezifischen Gewichts im Urin
- **Tab. 3:** Desmopressin-Dosierung

1. Definition und Prävalenz

Der Diabetes insipidus centralis wird nach der neuen Nomenklatur als **ADH** (Antidiuretisches Hormon)-**Mangel**, der Diabetes insipidus renalis als **ADH-Resistenz** bezeichnet (Arima 2022).

Der **ADH-Mangel** (ORPHA-Kennnummer 178029) wird verursacht durch eine verminderte oder fehlende Produktion, durch Unterbrechung des axonalen Transports oder durch unzureichende Speicherung und Sekretion von ADH durch Pathologien des Hypothalamus, des Hypophysenstiels oder des Hypophysenhinterlappens. Die Prävalenz des ADH-Mangels wird mit 1-9:100 000 angegeben (Orphanet-Datenbank Stand 2024). Sie ist am höchsten im Kindes- und Jugendalter, am niedrigsten im jungen Erwachsenenalter und steigt mit zunehmendem Erwachsenenalter erneut an (Juul 2014). Mädchen und Jungen sind gleich häufig betroffen.

Im Gegensatz zum **ADH-Mangel** beschreibt die **ADH-Resistenz** das verminderte oder fehlende Ansprechen der Nierentubuli auf ADH (Cheetham 2002, Christ-Crain 2019, 2020, 2021, Driano 2021, Patti 2022, Teare 2022). Die Prävalenz der ADH-Resistenz wird mit 1-9:1 000 000 angegeben (Orphanet-Datenbank Stand 2020).

Die **habituelle / primäre Polydipsie (PP)** ist gekennzeichnet durch übermäßige Flüssigkeitsaufnahme, trotz intakter ADH-Sekretion und –Wirkung (Altersprädisposition: „Teeflaschenalter“ und Jugendliche).

Der Begriff **Polyurie-Polydipsie-Syndrom (PPS)** steht übergeordnet für die drei Entitäten **ADH-Mangel**, **ADH-Resistenz** und **PP**.

2. Ätiologie

Der ADH-Mangel kann erworben oder angeboren sein und permanent oder passager auftreten:

Kategorie	Ätiologie
Erworben (>90%)	<ul style="list-style-type: none">ZNS-Tumor bzw. -befall (z.B. Kraniopharyngeom¹, Germinom, Pinealom, Leukämie, Lymphom)

	<ul style="list-style-type: none"> • Langerhanszell-Histiozytose² • Systemischer Lupus erythemathodes • Neurosarkoidose • nach neurochirurgischen Eingriffen oder Bestrahlung, insbesondere der Hypophyse / des Hypothalamus (Brooks 2022) • ZNS-Infektion (bakterielle Meningitis, virale Encephalitis, Abszess, Tuberkulose, kongenitale Infektion mit CMV oder Toxoplasmose) • Schädelhirntrauma oder hypoxische Schädigung des ZNS • Cerebrale Blutung • Intrakranielles Aneurysma • Autoimmunologische Entzündung (lymphozytär, antikörpervermittelt: gegen Vasopressin, IgG4 und weitere Hypophysen-/Hypothalamusstrukturen) (Türe 2021) • Medikamenteninduziert (Immuncheckpoint-Inhibitoren) (Zhao 2018, Barnabei 2022) • Defekt der Osmorezeptoren des Hypothalamus (Sonderform: ADH-Mangel mit Adipsie)
Angeboren (<10 %)	<ul style="list-style-type: none"> • ZNS-Fehlbildung (z.B. septooptische Dysplasie, Holoprosencephalie Hypophysenagenesie, craniofacialer Mittelliniendefekt) • Autosomal-dominant (OMIM #125700): Veränderung im <i>AVP-Gen</i> auf Chromosom 20p13 • X-chromosomal-rezessiv (OMIM #304900) (Evidenz schwach) • Wolfram-Syndrom / DIDMOAD: Veränderung im <i>WFS1-Gen</i> auf Chromosom 4p16.1 (autosomal-rezessiv)
Idiopathisch (? %)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Annahme, dass 25-50% der Fälle idiopathisch sind, ist im Zuge der kontinuierlich besser werdenden Bildgebung wahrscheinlich überschätzt (Werny 2015). Oft liegt eine Verdickung des Hypophysenstiels (Pituitary Stalk Thickening (PST)) zugrunde (Di Iorgi 2014).

¹ Siehe auch „S1 Leitlinie Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter“ der GPOH, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-026|_S1_Kraniopharyngeom-im-Kindes-und-Jugendalter_2019-01-abgelaufen.pdf

² Siehe auch „S1 Leitlinie Langerhanszell-Histiozytose (LCH) im Kindes- und Jugendalter“ der GPOH, https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-015|_S1_Langerhanszell-Histiozytose-LCH-Kinder-Jugendliche_2023-05.pdf

Tabelle 1: Ätiologie des AVP-Mangels

Für die **ADH-Resistenz** ursächlich sind überwiegend Varianten im Vasopressin V2-Rezeptor (*AVPR2*)-Gen auf Chromosom Xq28. Die X-chromosomale Form manifestiert sich klinisch nur beim männlichen Geschlecht, heterozygote Überträgerinnen können aber wegen der variablen X-Inaktivierung mild ausgeprägte Symptome zeigen. Bei 10% der Fälle mit ADH-Resistenz liegt eine Variante im Aquaporin-2 (*AQP2*)-Gen vor, welches für einen Vasopressin-sensitiven Wasserkanal der Nierentubuli kodiert. *AQP2*-Veränderungen werden autosomal-rezessiv, in seltenen Fällen auch autosomal-dominant vererbt. Sekundär kann eine ADH-Resistenz infolge einer tubulointerstitiellen Schädigung der Niere, auch iatrogen (z.B. unter Cisplatin, Foscarnet, Amphotericin B, Lithium) auftreten.

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich im Weiteren nur auf den **ADH-Mangel**, nicht auf die **ADH-Resistenz**. Des Weiteren ist der sich ebenfalls auf die Neurohypophyse beziehende und möglicherweise gemeinsam auftretende Oxytocin-Mangel nicht Gegenstand dieser Leitlinie (Atila 2023).

3. Klinische Symptomatik / Leitsymptome

Die **Polyurie** mit **nächtlichem Wasserlassen (Nykturie)** steht im Vordergrund. Bei fehlender **Nykturie** ist ein ADH-Mangel nahezu ausgeschlossen.

Definition der Polyurie:

- $>2000 \text{ ml/m}^2/24\text{h}$ (Baylis 1998, Maghnie 2003)
oder
- Neugeborene: $>150 \text{ ml/kg/24h}$
Säuglinge und Kleinkinder: $>100\text{-}110 \text{ ml/kg/24h}$
Schulkinder und Jugendliche: $>40\text{-}50 \text{ ml/kg/24h}$
oder
- perioperativ: $>4\text{-}5 \text{ ml/kg/h}$ in 2 aufeinanderfolgenden Stunden
(Ghirardello 2007, Albanese 2001)

Konsekutiv kommt es zur **Polydipsie**, insbesondere auch nachts.

Eine **sekundäre Enuresis** kann hinweisend für einen ADH-Mangel sein. Weitere Auffälligkeiten können **Müdigkeit**, **Exsikkose**, **Durstfieber**, **Irritabilität**, **Erbrechen** und **Gedeih- / Wachstumsstörung** sein.

Falls die renalen Flüssigkeitsverluste nicht kontinuierlich ersetzt werden, entwickelt sich rasch eine **Dehydratation** mit potentiell lebensbedrohlicher **Hypernatriämie** und **Hypovolämie**. Dies ist bei Patienten, die keinen freien Zugang zu Wasser haben, insbesondere Säuglingen und Neugeborenen, oder bei Patienten mit Adipsie der Fall. Patienten mit freiem Zugang zu Wasser entwickeln oft nur eine milde klinische Symptomatik mit Polydipsie, solange sie die renalen Wasserverluste kontinuierlich ausgleichen.

4. Differentialdiagnosen Polyurie

- Diabetes mellitus
- Renale Erkrankungen (z.B. Tubulopathie, Harntrakt-Fehlbildungen, Nephronophthie)
- Hypercalcämie
- Medikamenteninduziert (z.B. Therapie mit Diuretika, Mannitol)

5. Diagnostik

(Algorithmus siehe Abbildung 1)

5.1 Anamnese

- Beschreibung der Polyurie (Menge, Frequenz, Farbe, Geruch, Nykturie)
- Beschreibung der Polydipsie (Menge, Art, Tageszeit)
- Essverhalten
- Begleitsymptome (siehe unter 3.)
- Visus- / Gesichtsfeldauffälligkeiten
- Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Vorerkrankungen (somatisch, psychisch, Trauma)
- Medikamentenanamnese
- Familienanamnese

5.2 Körperliche Untersuchung

- Vitalparameter
- Hydrierung
- Auxologie mit Wachstumsgeschwindigkeit
- Pubertätsstadien
- Gesichtsfeld, Augenmotilitätsstörung, Doppelbilder
- Neurostatus
- Hautläsionen

5.3 Labordiagnostik

Im Kindesalter ist für eine komplette Diagnostik (objektive 24h-Bilanzierung, einschließlich ggf. Blasenkatheterisierung, Einhaltung standardisierter Abnahmebedingungen bei Labordiagnostik) ein stationärer Aufenthalt von mindestens 48 Stunden erforderlich.

5.3.1 24h-Bilanzierung

Ein- / Ausführprotokoll unter freiem Trinken mit genauer Dokumentation von Uhrzeit (bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern ohne Blasenkontrolle unter Verwendung eines Blasenkatheters) mit Bestimmung der Osmolalität und des spezifischen Gewichts im 1. und 2. Morgenurin bzw. situativ bei anhaltender Polyurie. Das spezifische Gewicht liegt oft unmittelbarer als die Osmolalität vor. Folgende Tabelle kann für die Beurteilung des spezifischen Gewichts herangezogen werden:

Spez. Gewicht im Urin [in g/ml]	Beurteilung
<1.010	Erniedrigt = <i>Hyposthenurie</i>
1.010 – 1.030	Normal = <i>Eusthenurie</i>
>1.030	Erhöht = <i>Hypersthenurie</i>

Tabelle 2: Beurteilung des spezifischen Gewichts im Urin

Interpretation:

- Bei fehlender Polyurie (Definition siehe unter 3.)
→ Ausschluss ADH-Mangel
- Bei Polyurie und **Hypoosmolalität im Urin** (<750 mosmol/kg, Graubereich: 500-750 mosmol/kg)
→ **Polyurie-Polydipsie-Syndrom (PPS):**
Weitere allgemeine Labordiagnostik (siehe unter 5.3.2) zur Abklärung folgender Differentialdiagnosen erforderlich:
 - Habituelle / primäre Polydipsie (PP)
 - ADH-Mangel
 - ADH-Resistenz (sehr selten)
- Bei Polyurie und **Normo- oder Hyperosmolalität im Urin**
→ Differentialdiagnosen (siehe unter 4.) prüfen

5.3.2 Allgemeine Labordiagnostik

- Natrium, Glukose, Harnstoff und Osmolalität im Serum

(Formel zur Abschätzung der Osmolalität im Serum in mosmol/kg für die unmittelbare Bewertung der Polyurie):

$$2 \times (\text{Na in mmol/l}) + (\text{Glukose in mg/dl} / 18) + (\text{Harnstoff in mmol/l} / 2,8)$$

Interpretation:

- Niedriges Natrium in Kombination mit Hypoosmolalität im Serum → suggestiv für PP
 - Bei Normo- bzw. Hyperosmolalität im Serum → mit spezieller Labordiagnostik (siehe unter 5.3.3) fortfahren
- Blutglukose / HbA1c → zum Ausschluss Diabetes mellitus Typ 1
 - Serum-Kreatinin, Urinstatus und Tubulopathie-Profil (einschließlich Natrium, Calcium, Phosphat, Glukose, Eiweiß / Albumin im Urin) → zum Ausschluss Nierenerkrankung
 - Weitere Elektrolyte im Serum (Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat) und Blutgasanalyse (BGA) → zum Ausschluss Elektrolytstörung
 - Ausschluss Glukokortikoidmangel und Hypothyreose (siehe unter 5.6.1)
 - Blutbild (Hämatokrit)

5.3.3 Spezielle Labordiagnostik

Die Durchführung und Interpretation soll durch einen erfahrenen Kinderendokrinologen erfolgen.

5.3.3.1 Basale Copeptin-Messung

(C-terminaler Bereich des ADH-Prohormons)

(Al Nofal 2023, Boal 2022, Grandone 2019, Mu 2023, Vergier 2018)

Assay: automated Immunofluorescence Assay

aktuell verfügbar: B.R.A.H.M.S Copeptin-proAVP KRYPTOR[®],
Brahms, Thermo Scientific[™] Biomarkers:

- Untere Nachweisgrenze LOD (limit of detection) 0,69 pmol/l
- Funktionelle Assay-Sensitivität (FAS) 1,59 pmol/l
- Bestimmungsgrenze LOQ (limit of quantification) 2,7 pmol/l

➔ Konzentrationen des Copeptins im Serum oberhalb von 0,69 pmol/ sind sicher nachweisbar und weisen zwischen 0,69

und 2,7 pmol/l eine höhere Streuung auf als oberhalb von 2,7 pmol/l (Intra-Assay-Variationskoeffizient 10,7%). Zur Validierung niedriger Konzentrationen in diesem Messbereich sollten die Proben mehrfach gemessen werden.

Überlegenheit der Bestimmung von Copeptin gegenüber ADH

- Im Serum und im Plasma auch ungekühlt bzw. bei Raumtemperatur bis zu sieben Tagen stabil (Bestimmung aus demselben Serumröhrchen für Osmolalität möglich)
- Kürzere Analysezeit (wenige Stunden)
- Niedrigeres Probenvolumen (50 µl) ausreichend
- Keine relevante Bindung an Thrombozyten, daher weniger falsch-hohe bzw. schwankende Werte

Mögliche Einflussfaktoren

- Adipositas (Rothermel 2016, Tuli 2021)
- Stress
- Assay-Interferenzen (Hyperbilirubinämie, Triglyzeridämie)

Abnahmebedingungen

morgens nüchtern

- Nach 6h Fasten, einschließlich physiologischer Flüssigkeitszufuhr (Wasser oder ungesüßter Tee) von maximal 450 ml/m² in den vorangegangenen 6h (NG und Säuglinge: 2h)

Interpretation:

- Die basale Copeptin-Bestimmung lässt in erster Linie eine Unterscheidung zwischen ADH-Mangel und ADH-Resistenz zu. **Bei einem Copeptin >21,4 pmol/l kann von einer ADH-Resistenz ausgegangen werden** (Timper 2015, Nigro 2018, Christ-Crain 2020).
- Bei Erwachsenen ist bei einem basalen Copeptin >3,8 pmol/l in Analogie zum Arginin-stimulierten Copeptin (siehe unter 5.3.3.2) ein ADH-Mangel unwahrscheinlich (Christ-Crain 2020).
- Bei Kindern und Jugendlichen wurde für das basale Copeptin zuletzt ein Cut-Off von **>2,27 pmol/l** ermittelt (Gippert 2024: Sensitivität 91,7%, Spezifität 85,4%, Genauigkeit 91,6%). In zwei früheren Arbeiten (40 bzw. 15 Kinder und Jugendliche mit PPS) konnte zur Unterscheidung zwischen einem ADH-Mangel und PP für das basale Copeptin jeweils ein Cut-Off von **3,5 pmol/l** ermittelt werden (Bonnet 2021: Sensitivität 100%, Spezifität 87,4%, Tuli 2018: Sensitivität 75%, Spezifität 83,3%).

Aufgrund der derzeit noch geringen Datenlage sollte in Anlehnung an die Cut-Offs zum Arginin-stimuliertem Copeptin und dem Vorgehen bei Erwachsenen bei einem basalen Copeptin $<3,8$ pmol/l zur Bestätigung eine Arginin-stimulierte Copeptin-Messung erfolgen, ebenso bei Werten $>3,8$ pmol/l und weiterhin bestehendem Verdacht auf einen ADH-Mangel.

- Darüber hinaus kann möglicherweise ein extrem niedriges Copeptin von **$<1,0$ pmol/l** auf einen ADH-Mangel hinweisen und von einer PP abgrenzen (Sensitivität 28,6%, Spezifität 100%) (Bonnet 2022). Aufgrund der eingeschränkten Messmethodik im niedrigen Bereich ist eine Bestätigung des Wertes durch eine wiederholte Messung der Probe sinnvoll.

5.3.3.2 Arginin-stimulierte Copeptin-Messung

Durchführung

(identisch zur Diagnostik bei V.a. Wachstumshormon (WH)-Mangel)

- morgens nüchtern (siehe Abnahmebedingungen unter 5.3.3.1)
- Infusion (über 30 Minuten) von L-Arginin-Hydrochlorid 0,5 g/kg KG (max. 30g)
- Copeptin-Messung zum Zeitpunkt 0 (zu Beginn der Arginin-Infusion) und 60 Minuten (ab Beginn der Arginin-Infusion)

Interpretation:

- Arginin-stimuliertes Copeptin im Serum wurde bei Erwachsenen mit Polyurie-Polydipsie Syndromen validiert. Im Erwachsenenalter spricht ein Copeptin stimuliert $<3,8$ pmol/l für das Vorliegen ADH-Mangels (Winzeler 2019).
- Im Kindesalter spricht ein Copeptin stimuliert **$<3,0$ pmol/l** für das Vorliegen eines ADH-Mangels (Sensitivität 100%, Spezifität 97,3%, Genauigkeit 97,5%). Für den Erwachsenen-Cut-off von 3,8 pmol/l ergab sich eine ungünstigere Aussagekraft (Sensitivität 100%, Spezifität 86,5%, Genauigkeit 92,8%). Die Erhebung der Daten beruht auf einer Fallzahl von 32 Kindern mit ADH-Mangel, 32 kleinwüchsigen Kindern ohne ADH-Mangel und 5 Kindern mit PP (chronologisches Alter 1-16,75 Jahre) (Gippert 2024). In einer anderen Fallserie konnte bei 3 von 4 Kindern mit ADH-Mangel dieser Cut-Off bestätigt werden (Binder 2023). In einer prospektiven Untersuchung von 13 Kindern, davon 7 Kinder mit

ADH-Mangel und 6 Kinder mit PP (Alter <18 Jahre, durchschnittliches Alter $12,03 \pm 1,36$ Jahre) wurde der Erwachsenen-Cut-Off von **3,8 pmol/l** bestätigt (Sensitivität 100%, Spezifität 100%, Genauigkeit 100%) und für den Cut-Off 3.0 pmol/L eine Sensitivität von 85.7%, eine Spezifität von 100% mit einer Genauigkeit von 92% berechnet. In der Kontrollgruppe von 50 kleinwüchsigen Kindern (durchschnittliches Alter $11,93 \pm 0,41$ Jahre) ohne ADH-Mangel lag Copeptin stimuliert bei 4.9–67.8 pmol/l (Tuli 2023).

Zusammenfassend lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein eindeutiger Cut-off für Arginin-stimuliertes Copeptin im Kindesalter festlegen. Daher sollte in einem Graubereich von 3,0-3,8 pmol/l und weiterhin bestehendem Verdacht auf einen ADH-Mangel großzügig weitere Ausschlussdiagnostik hinsichtlich eines ADH-Mangels mittels cMRT erfolgen.

- Bei Erwachsenen ist die hypertone Kochsalzinfusion weiterhin dem Arginin-Test überlegen und gilt als Goldstandard. Die hypertone Kochsalzinfusion ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch kontraindiziert (Refardt 2023).

5.3.3.3 Insulin-Hypoglykämie-stimulierte Copeptin-Messung

Für den Fall, dass ohnehin im Rahmen einer Diagnostik bei V.a. WH- oder ACTH-Mangel ein Insulin-Hypoglykämie-Test durchgeführt wird, kann auch Copeptin mitbestimmt werden.

Durchführung

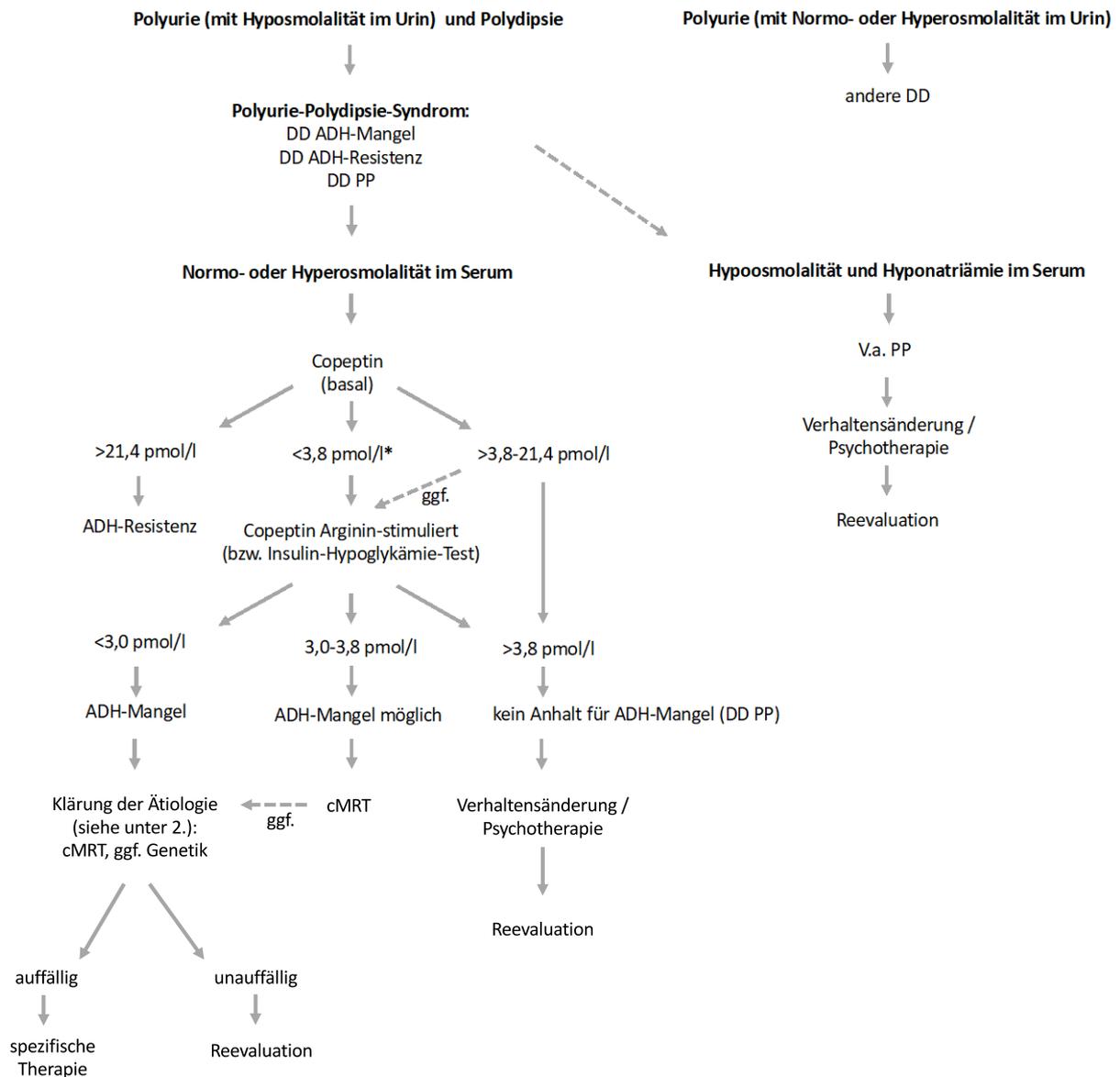
(identisch zur Diagnostik bei V.a. WH-Mangel)

- morgens nüchtern (siehe Abnahmebedingungen unter 5.3.3.1)
- Bolusinjektion (i.v.) von 0,1 I.E. Normalinsulin/kg KG
- Blutzucker- und Copeptin-Messungen zum Zeitpunkt 0, 30 und 60 Minuten (bei erweiterter Hypophysenfunktionsdiagnostik Mitbestimmung von HGH und Cortisol)

Interpretation:

- Copeptin stimuliert **<3,0 pmol/l** spricht für das Vorliegen eines ADH-Mangels (Sensitivität 91,7%, Spezifität 94,1%, Genauigkeit 96,9%). Die Erhebung der Daten beruht auf einer Fallzahl von 25 Patienten mit ADH-Mangel und 43 kleinwüchsigen Kindern ohne ADH-Mangel (chronologisches Alter 4-21 Jahre) (Gippert 2024).

In der Beurteilung des Cut-Offs sollte in Analogie zur Arginin-stimulierten Copeptin-Messung vorgegangen werden (siehe unter 5.3.3.2).



* Nach aktueller Datenlage machen basale Werte für das Copeptin von <2,27-3,5 pmol/l einen ADH-Mangel wahrscheinlich.

Abkürzungen: ADH= Anti-Diuretisches Hormon; PP= primäre Polydipsie (auch habituelle Polydipsie).

Abbildung 1: Diagnostik-Algorithmus bei Polyurie und Polydipsie

CAVE:

Bei Bestätigung eines ADH-Mangels ist eine adäquate Untersuchung der Funktion des Hypophysenvorderlappens, einschließlich dynamischer Testung obligat!

5.3.3.4 Durstversuch

Bislang gab es im Kindes- und Jugendalter keinen ausreichend validierten und sicheren Test als Alternative zum Durstversuch zum Nachweis / Ausschluss eines ADH-Mangels bzw. einer ADH-Resistenz, obwohl er nur eine geringe Sensitivität (<70%) und Spezifität (70-90%) aufweist. Die Daten beruhen nur auf Fallserien mit niedrigen Patientenzahlen (max. 40) bei Erwachsenen (Miller 1970, Fenske 2012).

Weitere Nachteile sind der hohe personelle Aufwand, um eine optimale Durchführbarkeit zu garantieren, sowie die hohe Belastung durch den Test für den jeweiligen Patienten mit erhöhter Morbidität und potentieller Mortalität. Zudem ist der Test fehleranfällig und auch bei korrekter Durchführung kann nicht mit einem eindeutigen Ergebnis gerechnet werden.

Daher ist der Durstversuch in Analogie zur hypertonen Kochsalzinfusion nach Einschätzung der aktuellen Datenlage im Kindes- und Jugendalter (Al Nofal 2023, Binder 2023, Bonnet 2022, Gippert 2024, Mu 2023) in der primären Routine-Diagnostik nicht mehr indiziert (Durstversuch siehe Anlage 1).

5.4 Bildgebende Diagnostik

Besteht aufgrund der vorangegangenen Diagnostik der Verdacht auf einen ADH-Mangel schließt sich eine **Magnetresonanztomographie des Schädels (Goldstandard)** an. Typischer Befund bei ADH-Mangel ist das fehlende hyperintense T1 Signal der Neurohypophyse (>94%) (Adams 2018, Maghnie 2000). Dabei werden die Hypophysen- und die supraselläre Hypothalamusregion untersucht. Die Untersuchung der Hypophyse und des suprasellären Raumes sollte mit einer MR-Technik in T1- und T2-gewichteten Sequenzen und dünnen Schichten (Schichtdicke ≤ 1 mm) mit und ohne Kontrastmittel und in coronaren und sagittalen Ebenen erfolgen (Maia 2023). Der Kontrastmittelgabe kann auch eine dynamische T1-gewichtete Sequenz (über 1,5 min alle 10-12 s) folgen. Jedoch sollte auch das übrige Gehirn mindestens mit einer transversalen T2-gewichteten Sequenz mituntersucht und erfasst werden, um Begleitbefunde nicht zu übersehen. Manchmal ist eine MR-

Angiografie (TOF-MRA) zur besseren Beurteilung des Sinus cavernosus und der darin verlaufenden A. carotis interna nötig.

Das CT soll aufgrund der applizierten Strahlendosis im Kindesalter keine Anwendung finden, da mit modernen MR-Sequenzen (suszeptibilitätsgewichtete Sequenzen) z.B. auch Verkalkungen nachweisbar sind.

Unabhängig von der Hypophysenstielfdicke bei Diagnose eines ADH-Mangels (normal: 1,0-3,0 mm, minimale Verdickung: 3,1-3,9 mm, moderate Verdickung: 4,0-6,5 mm, erhebliche Verdickung >6,5 mm) und ungeklärter Ätiologie sollen MRT-Verlaufskontrollen in Abhängigkeit der Befunddynamik (Zunahme / Abnahme / Status idem) in den ersten 2 Jahren in **3(-6)monatlichen Abständen**, anschließend **alle 6-12 Monate** erfolgen. Die Symptomatik des ADH-Mangels kann der eigentlichen (bildgebenden) Diagnose Jahre vorausgehen. Bei Vorliegen einer Hypophysenstielfverdickung (Pituitary Stalk Thickening, PST) zum Zeitpunkt der Diagnose eines ADH-Mangels kann es im Verlauf sowohl zu einer spontanen Abnahme als auch weiteren Zunahme des Befundes kommen oder keine Befundänderung eintreten (siehe Abbildung 2).

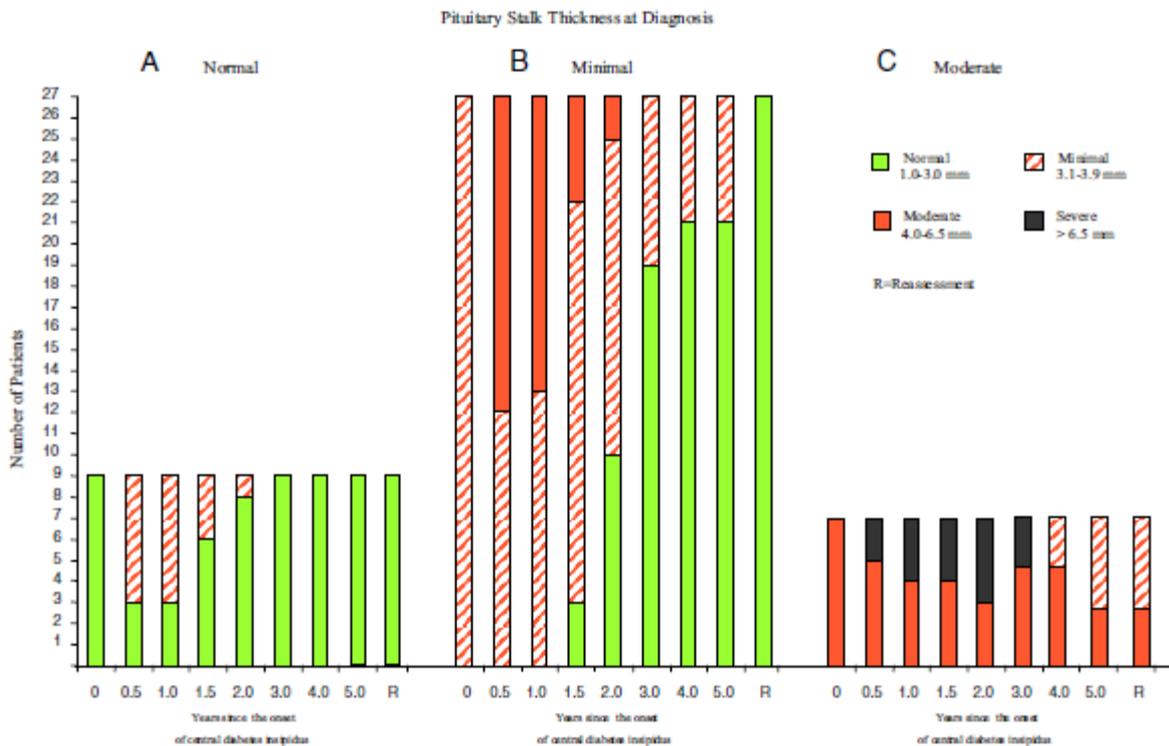


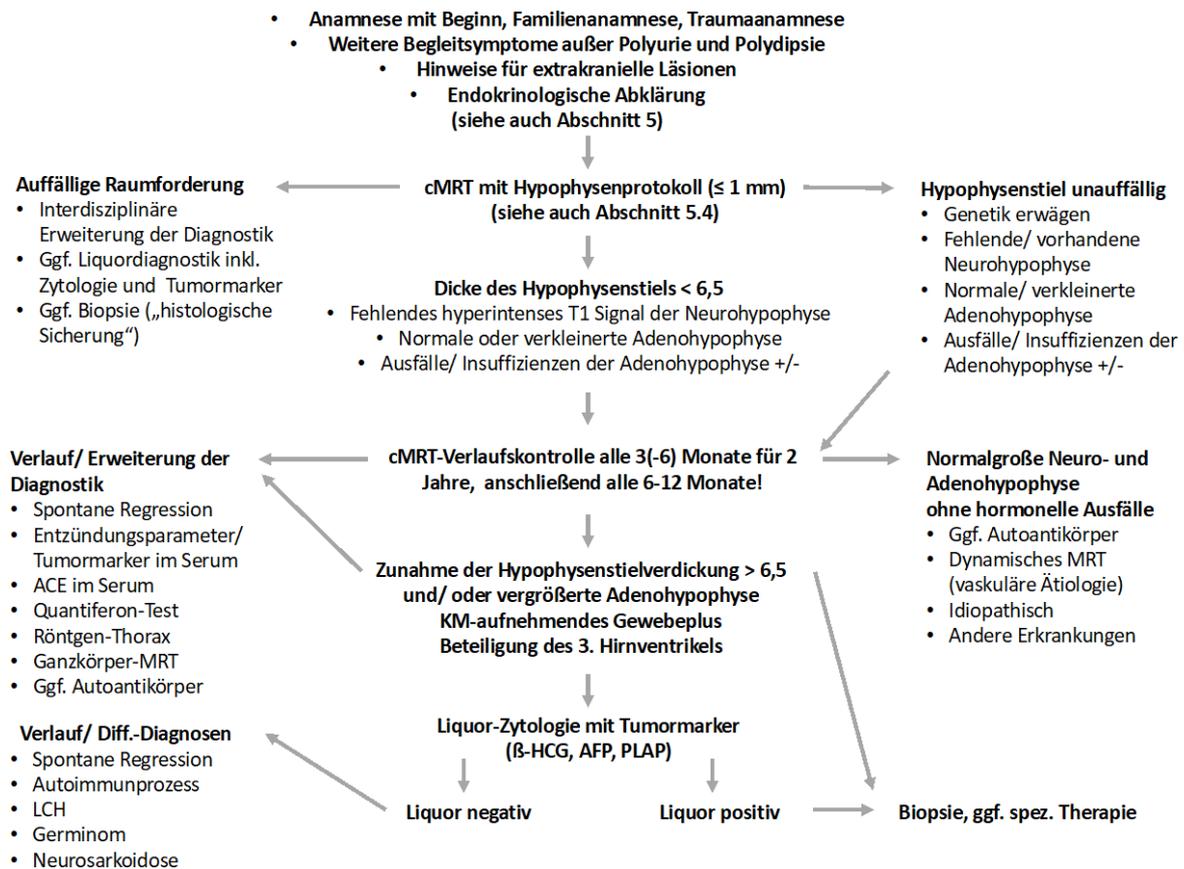
Abbildung 2: Veränderung der Hypophysenstielfdicke im Verlauf von MRT-Serien zum Zeitpunkt 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 und 5 Jahren nach Diagnose eines ADH-Mangels (Di Iorgi 2014)

Übernahme der Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. M. Maghnie (senior author)

5.5. Vorgehen bei Hypophysenstielfverdickung im MRT (Algorithmus siehe Abbildung 3)

- Bei einer Hypophysenstielfverdickung soll eine interdisziplinäre Erweiterung der Diagnostik durchgeführt werden: Entzündungsparameter und Tumormarker im Serum, ACE im Serum, Tuberkulose-Diagnostik (Quantiferon-Test), Liquordiagnostik inkl. Zytologie und Tumormarker (β -HCG, AFP, PLAP (plazentare alkalische Phosphatase), Röntgen Thorax, Ganzkörper-MRT, ggf. Antikörper-(Hypophyse / Hypothalamus)-Serologie (Di Iorgi 2012, Moszczyńska 2022).
- Eine Biopsie des Hypophysenstiels sollte erwogen werden bei Zunahme der Hypophysenstielfverdickung >6,5-7 mm (Maghnie 2000, Leger 1999), und positivem Nachweis von Tumormarkern im Liquor oder Beteiligung des 3. Ventrikels (Di Iorgi 2012, Cerbone 2021).
- Bei der Hypophysenstielfverdickung ist eine spontane Regression möglich.

- Es sollte in jedem Fall regelmäßig nach zusätzlichen klinischen Symptomen und laborchemischen Veränderungen (CAVE: Hormonstatus) gesucht werden.
- Zur Gesichtsfeldbestimmung und Beurteilung des Augenhintergrunds soll eine Vorstellung beim Augenarzt erfolgen.



Abkürzungen: ACE= Angiotensin Converting Enzyme; AFP= Alpha-Fetoprotein; beta-HCG= beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins; LCH= Langerhans-Zell-Histiozytose; PLAP= Plazentare alkalische Phosphatase.

Abbildung 3: Diagnostik-Algorithmus bei Hypophysenstielverdickung (nach Di Iorgi 2012)

5.6 Besonderheiten

5.6.1 Glukokortikoidmangel / Hypothyreose

(Green 1970, Garrahy 2018, Tsagarakis 2005, Schrier 1980)

Ein gleichzeitig bestehender, unbehandelter Glukokortikoidmangel kann einen ADH-Mangel maskieren, da Cortisol zur tubulären Sekretion von Wasser erforderlich ist. Im Fall eines gleichzeitig

bestehenden schweren Glukokortikoidmangels wird der ADH-Mangel erst nach Beginn der Hydrocortisonsubstitution manifest (Linás 1980).

Auch eine gleichzeitig bestehende Hypothyreose kann durch Verminderung von renalem Blutfluss, verminderter GFR, tubulärer Resorption und Wasserausscheidung einen ADH-Mangel maskieren.

Eine Diagnostik und suffiziente Einstellung des ADH-Mangels ist daher erst nach adäquater Therapie eines gleichzeitig bestehenden Glukokortikoidmangels bzw. einer Hypothyreose möglich.

5.6.2 Triphasischer Verlauf nach neurochirurgischen Eingriffen

Nach neurochirurgischen Eingriffen im Bereich von Hypophyse / Hypothalamus kann es zu einer Schädigung kommen, die mit einem Verlust der Osmo-Regulationsfähigkeit einhergeht (Kruis 2018). Es kann daher bereits intraoperativ durch Unterbrechung des axonalen Transports von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen zu einem zunächst passageren ADH-Mangel kommen. Anschließend wird ADH aus zerstörten Zellen aus dem Hypophysenhinterlappen wieder freigesetzt. Häufig zeigt sich nachfolgend ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Diese geht dann je nach Ausmaß der Operation und der zugrunde liegenden Erkrankung in einen permanenten ADH-Mangel über (Bereket 2020, Loh 2007)

Diese Störungen des zentralen Wasserhaushaltes können prä- und / oder postoperativ von dem zerebralen Salzverlust (CSW) mit Polyurie und primärer Natriurese überlagert werden. Differentialdiagnostisch kann das CSW durch eine Polyurie mit primärer Natriurese und dadurch Abnahme des Körpergewichts vom ADH-Mangel (Aquarese) und SIADH (Oligurie mit sekundärer Natriurese) abgegrenzt werden (Tenny 2023).

6. Therapie

6.1 Darreichungsformen

- Therapeutikum der Wahl ist synthetisches ADH (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP, Desmopressin) (Chin 2022, Choong 2016, Elder 2017, Ooi 2013).
- Wann immer möglich, sollte die orale Darreichungsform bevorzugt werden, da sich hierunter eine einfachere Gabe, zuverlässigere Absorption, weniger Komplikationen, bessere

- Verträglichkeit (Patti et al. 2020) und eine erhöhte Compliance zeigen.
- Zur Verfügung stehen folgende Darreichungsformen von Desmopressin:
 - intranasale Lösung (Spray) 1 Hub = 10 µg (Rhinyte: Produktion wurde eingestellt!)
 - Tablette 100 / 200 µg
 - Schmelztablette (Lyophilisat) 60 / 120 / 240 µg (Schmelztablette 25 / 50 µg - bei Kindern nicht zugelassen)
 - orale Lösung 360 µg/ml (entsprechend 400 µg Desmopressinacetat)
 - s.c./ i.v.-Lösung 1 Ampulle = 1 ml = 4 µg
 - Spezielle Darreichungsformen (immer *Off-label-Use*):
 - In manchen Zentren werden Desmopressin-Lösungen mit individuellen Dosierungen als Nasenspray in der Apotheke hergestellt. Hierbei muss von einer deutlich verkürzten Haltbarkeit des Sprays ausgegangen werden (ca. 1 Woche).
 - In manchen Zentren werden Schmelztabletten in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und anteilig verabreicht (Patti 2020, Di Iorgi 2015, Dabrowski 2016, Korkmaz 2014).
 - In manchen Zentren erfolgt eine Teilung der Schmelztablette, was vom Hersteller nicht vorgesehen ist (Arima 2013).
 - Es gibt Einzelfallberichte, in denen die nasale Lösung buccal (Smego 2016) und die intravenöse Lösung oral (Lim 2020) angewandt wurde.

6.2 Rahmenbedingungen

- Die Einstellung der Therapie sollte altersunabhängig durch einen erfahrenen Kinderendokrinologen und unter stationären Bedingungen erfolgen.
- Eine Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes ist zwingend erforderlich, bei Neugeborenen, Säuglingen und ggf. Kleinkindern ggf. unter Verwendung eines Blasenkatheters.
- Die Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr soll mit Angabe der Uhrzeit genau dokumentiert werden und um mehrfach tägliches Wiegen des Patienten (ohne Kleidung und Schuhe) ergänzt werden.

- Messungen der Natriumwerte im Serum sollten initial mindestens vor jeder Gabe Desmopressin erfolgen und dann nach Ermessen des Behandlers.
- Die Osmolalität im Serum ist eine wichtige Messgröße zur Beurteilung der internen Wasserbilanz (Formel zu Berechnung siehe unter 5.3.2)
- Initial sollte in jeder Urinportion das spezifische Gewicht (refraktometrisch, nicht im Urin-Stix) oder die Osmolalität im Urin bestimmt werden, um ein Nachlassen der Desmopressin-Wirkung zu erkennen.
- Stationsteam und Patient bzw. die Eltern sollten über die Wirkungsweise und Symptome der Über- und Unterdosierung mit Desmopressin genau informiert werden. Der Patient bzw. die Eltern erhalten im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine ausführliche Schulung mit Ausstellung eines Notfallausweises.
- Bei erhaltenem Durstgefühl und Trinkvermögen sollte der uneingeschränkte Zugang zu Trinkwasser („ad libitum“) ermöglicht werden (Selbstregulation ist am sichersten!)
- Im Verlauf sollte eine individuelle, alters- und gewichtsadaptierte Flüssigkeitsmenge festgelegt werden.
- Bei paralleler Infusionstherapie sollte diese Flüssigkeitsmenge in der Bilanzierung berücksichtigt werden.

6.3 Dosis

- Die individuelle Dosis ist sehr unterschiedlich und teils abhängig von der jeweiligen Pathophysiologie und Restfunktion (Almutlaq 2021).
- Die individuelle Dosis ist immer Ergebnis einer einschleichenden Titration, ausgehend von einer niedrigen Dosierung (siehe Startdosis-Tabelle unten).
- Somit sollten Dosierungen, einschließlich die Zahl der erforderlichen Einzeldosen, nach Symptomkontrolle und nicht nach Geschlecht, Gewicht oder Alter gewählt werden.
- Hierbei sind nach Möglichkeit zu fordern: Subjektives Wohlbefinden des Patienten, normale Natriumwerte im Serum, normale altersentsprechende Diurese, keine Nykturie.
- Die Morgendosis dient einem ungestörten Kindergarten- bzw. Schulbesuch, die Abenddosis der Vermeidung von Enuresis, die Mittagsdosis erfolgt individuell, ebenso situative Bedarfsdosen.
- Die Dosis ist zwischen den verschiedenen Darreichungsformen nicht identisch.
- CAVE: Wirkverlust (bis 60%) bei Gabe mit dem Essen möglich.

- Wechsel der Darreichungsform sollte wie Neueinstellung behandelt werden, d.h. in der Regel unter stationären Bedingungen erfolgen.
- Von folgenden Desmopressin-Äquivalenzdosen kann ausgegangen werden:
 - parenteral (i.v., s.c.) 1
 - intranasal 10
 - oral (Lyophilisat) 60
 - oral (Tabletten) 100
- Unterschiedliche Dosierungen beruhen auf unterschiedlicher Bioverfügbarkeit. Lyophilisat haben eine höhere Bioverfügbarkeit als Tabletten (Fransén 2009, Osterberg 2006).

Als Anhaltspunkte für die Desmopressin-Dosierung dienen (Dabrowski 2016, Patti 2020):

	Wirkdauer	Applikation	Dosis	Frequenz
Desmopressin	2-8 h	i.v., i.m. oder s.c.	Säuglinge 0,01-0,05 µg, Kleinkinder 0,05-1 µg, Schulkinder 0,1-1 µg	2-4x/d
Desmopressin Tabletten	6-12 h	oral	3-8 µg/kg/d in 1-3 ED	1-3 Einzeldosen
Desmopressin Lyophilisat	6-20 h	sublingual	2-5 µg/kg/d in 1-3 ED, 1- 3 µg/kg/d (NG)	1-3 Einzeldosen
<i>Desmopressin Nasenspray (10 µg/Sprühstoß)*</i>	5-21 h	<i>intranasal</i>	<i>5-30 µg/d</i>	<i>1-3 Einzeldosen</i>

*aufgrund des ungünstigeren Sicherheitsprofils im Kindesalter nachrangig zu betrachten (Kataoka et al. 2015)

Tabelle 3: Desmopressin-Dosierung

6.4. Risiken

- Bei **Überdosierung** besteht das Risiko einer hyponatriämischen Hyperhydratation, vor allem bei gleichzeitiger Flüssigkeitsaufnahme und fehlender Diurese (Prodromi beachten!) (Katakoka 2015, Djermane 2016).

Hinweisende Symptome sind: Kopfschmerzen, Unwohlsein, Erbrechen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Somnolenz bis zur Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle.

- Bei **Unterdosierung** besteht das Risiko einer hypernatriämischen Dehydratation mit der Gefahr der Entwicklung eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms. Hinweisende Symptome sind: Symptome einer Enzephalopathie (siehe Überdosierung) sowie Zeichen einer Schädigung des Hirnstamms wie Dysarthrie, Dysphagie, schlaffe / spastische Tetraparese, Störungen der Okulo- / Pupillomotorik.
- Insbesondere die schnellen Schwankungen und Veränderungen der Natriumkonzentration im Serum und damit der Serumosmolalität sind zu vermeiden, da diese mit einer hohen Morbidität und potentiellen Mortalität verbunden sind.
- **Risikofaktoren für eine schwere Hyponatriämie** sind: sehr junges Alter, Begleiterkrankungen (z.B. Nieren- oder Herzinsuffizienz, habituelle Polydipsie, Hypo- oder Adipsie), Zeitraum der (Neu-)einstellung, Infekte, Komedikationen mit Einfluss auf Elektrolyt- und Wasserhaushalt (Mewasingh 2000, Falhammar 2018, Liamis 2008, Cuesta 2016) sowie nasale Darreichungsform (Kataoka 2015).
- Bei **fehlendem Durstgefühl** kann die Einstellung eine große Herausforderung darstellen. Es empfiehlt sich eine altersentsprechend normale Trinkmenge festzulegen (orientierend bei Körpergewicht >10kg: 1500 ml/m² KOF/24h). Die Dosisfindung orientiert sich dann am subjektiven Wohlbefinden des Patienten, am Natrium im Serum und der Flüssigkeitsbilanz (Djermane 2016).
- Bei **onkologischen Patienten mit intensiver Hydratation** („Wässerung“; >3-5 l/m²/24h; Reduktion der renalen Konzentrationsfähigkeit und Downregulation des AQP2-Gen) muss Desmopressin vorübergehend abgesetzt und bei mäßiger Hydratation (<3-5 l/m²/24h) reduziert werden, da Kinetik und Metabolismus des Desmopressins unvorhersehbar werden.
- Schwankungen des Bedarfs **bei Störungen der Schilddrüse oder Nebennierenrinde** sind zu berücksichtigen.
- Im Rahmen komplexer Hirnfehlbildungen (Holoprosenzephalie, Hydrozephalus) kann ein ADH-Mangel unterschiedlich ausgeprägt sein und nicht zwingend eine Behandlungsindikation darstellen, sondern muss als stabile Verschiebung eines „steady states“ des Flüssigkeitshaushaltes mit konstanter Hypernatriämie verstanden werden.
- Im Falle eines **Hirntodes** kann der ADH-Mangel ein **Symptom** sein (Ekinci 2021, Fiser 1987).

- Cave: Bei noch intakter hypothalamischer ADH-Bildung sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglich (Liamis 2008):
 - ADH Sekretion↑
 - trizyklische Antidepressiva
 - Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
 - (Ox)carbamazepin, weitere Antikonvulsiva
 - Chlorpromazin
 - Chlorpropamid
 - Carboplatin, Vincristin, Cyclophosphamid
 - ADH Wirksamkeit ↑
 - Clofibrat
 - Indomethacin und andere NSAIDs
 - Oxytocin
 - ADH Wirkung ↓
 - Glibenclamid/Lithium
 - Thiazid-Diuretika

6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen von Desmopressin:

sehr häufig ($\geq 1/10$):

nasale Kongestion/ Rhinitis (bei nasaler Applikation), erhöhte Körpertemperatur

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Kopfschmerzen, Epistaxis (bei nasaler Applikation), Infektion der oberen Atemwege, Gastroenteritis, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Insomnie, Affektlabilität, Alpträume, Nervosität, Aggressionen

gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Hyponatriämie

6.6 Besonderheiten im 1. Lebenshalbjahr

Im Vergleich zu älteren Kindern nehmen Säuglinge in den ersten Lebensmonaten eine deutlich höhere Menge an Flüssigkeit in Relation zum Körpergewicht auf, da sie ihren Kalorienbedarf ausschließlich über Muttermilch/Säuglingsanfangsnahrungen decken. Es besteht daher

unter Therapie mit Desmopressin ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie/ Wasserintoxikation.

Eine weitere Herausforderung beruht darauf, dass die gängigen / verfügbaren Desmopressin-Präparate für diese Altersgruppe zu hoch dosiert sind. Eine individuelle Herstellung niedriger dosierter Präparate stellt daher eine gute Alternative dar. Aufgrund des Alters ist die nasale/ orale Applikation im Vergleich zu älteren Kindern oft erschwert, und die Eltern müssen gut angeleitet werden bzgl. der Medikamentengabe. Es ist ein engmaschiges Monitoring der Diurese und der Natriumwerte im Serum notwendig.

Einige Autoren berichten von der Kombination von Thiaziddiuretika in Kombination mit natriumarmer und eiweißarmer Kost als mögliche Alternative zur Therapie mit Desmopressin (Rivkees 2007, Abraham 2014, Dabrowski 2016, Raisingani 2017).

(Spezielle Darreichungsformen siehe unter 6.1)

6.7 Therapieüberwachung/ Therapiekontrollen

Patienten mit ADH-Mangel unter Desmopressin-Therapie sollten in der Regel in Abständen von 3-6 Monaten ambulant kontrolliert werden. Im Verlauf sind ggf. Dosisanpassungen von Desmopressin, ggf. eine stationäre Neueinstellung, unter Umständen mit Anlage eines Blasenkatheters, und standardisierter 24h-Bilanzierung notwendig.

Besonderes Augenmerk ist auf die Auxologie (v.a. die Wachstumsgeschwindigkeit) zu richten, insbesondere da häufig weitere Ausfälle hypophysärer Hormone auftreten können. Je nach zugrundeliegender Ätiologie und insbesondere bei ungeklärter Ätiologie sind MRT-Verlaufskontrollen notwendig (siehe unter 5.4 und 5.5).

Bei Umstellung der Darreichungsform darf nicht von einem sicheren Konversionsfaktor ausgegangen werden und es bedarf einer individuellen „Neueinstellung“. Die Bioverfügbarkeit und das Ansprechen sind individuell sehr unterschiedlich.

Bei fehlendem Durstgefühl sollte ein festes Flüssigkeitsregime festgelegt werden. Hinweisend für eine Adipsie bzw. unzureichende Flüssigkeitszufuhr ist eine persistierende Hyponatriämie unter ausreichender Desmopressin-Dosis.

In besonderen Fällen kann zur Optimierung der Einstellung eine häusliche Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr, ggf. mit einzelnen Messungen des spezifischen Gewichts im Urin, in Erwägung gezogen werden.

6.8 Verhalten im Krankheitsfall

Bei Erbrechen, Sport, warmen Außentemperaturen und fieberhaften Infekten sowie anderen akuten Erkrankungen besteht die Gefahr der Dehydratation, wenn Kinder mit ADH-Mangel nicht ausreichend trinken. Auf die ausreichende Zufuhr und das Angebot von Flüssigkeit ist unbedingt zu achten. Die Desmopressin-Zufuhr sollte in jedem Fall fortgeführt werden.

Es ist darauf zu achten, dass zwischen den einzelnen Desmopressin-Gaben Urin gelassen wird, um der Gefahr einer Wasserintoxikation vorzubeugen. Wenn nicht ausreichend getrunken wird/ werden kann oder die Diurese eingeschränkt ist, sollte im Zweifel unbedingt der behandelnde Kinderendokrinologe konsultiert werden.

7. Patientenorganisation

Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

<https://www.glandula-online.de/>

Bezug von Informationsbroschüren, Notfallausweisen, Infos zu Veranstaltungen

8. Literatur

- Abraham MB, Rao S, Price G, Choong CS. Efficacy of Hydrochlorothiazide and low renal solute feed in Neonatal Central Diabetes Insipidus with transition to Oral Desmopressin in early infancy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):11. doi: 10.1186/1687-9856-2014-11. Epub 2014 Jun 20.
- Adams NC, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, Brennan P, Looby S. Neuroimaging of central diabetes insipidus-when, how and findings. *Neuroradiology*. 2018 Oct;60(10):995-1012.
- Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child*. 2001 Sep;85(3):246-51.
- Almutlaq N, Eugster EA. Variability in Oral Desmopressin Dose Requirements in Children with Central Diabetes Insipidus. *J Pediatr*. 2021 Dec;239:228-230.
- Al Nofal A, Hanna C, Lteif AN, Pittock ST, Schwartz JD, Brumbaugh JE, Creo AL. Copeptin levels in hospitalized infants and children with suspected vasopressin-dependent disorders: a case series. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Apr 10;36(5):492-499.
- Arima H, Oiso Y, Juul KV, Nørgaard JP. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J*. 2013;60(9):1085-94.
- Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Drummond J, Gurnell M, Levy M, McCormack A, Newell-Price J, Verbalis JG, Wass J; Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Dec 17;108(1):1-3.
- Atila C, Holze F, Murugesu R, Rommers N, Hutter N, Varghese N, Sailer CO, Eckert A, Heinrichs M, Liechti ME, Christ-Crain M. Oxytocin in response to MDMA provocation test in patients with arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): a single-centre, case-control study with nested, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Jul;11(7):454-464.
- Barnabei A, Strigari L, Corsello A, Paragliola RM, Iannantuono GM, Salvatori R, Corsello SM, Torino F. Grading Central Diabetes Insipidus Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Challenging Task. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 21;13:840971.
- Baylis PH, Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch Dis Child*. 1998 Jul;79(1):84-9.
- Bereket A. Postoperative and Long-Term Endocrinologic Complications of Craniopharyngioma. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(9-10):497-509.
- Binder G, Weber K, Peter A, Schweizer R. Arginine-stimulated copeptin in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Apr;98(4):548-553.

- Boal RL, Hughes J, Matthews D, Johnstone H, Boot C, Cheetham TD. Copeptin: Utility in Paediatric Patients with Hyponatraemia. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(1):82-87.
- Bonnet L, Marquant E, Fromonot J, Hamouda I, Berbis J, Godefroy A, Vierge M, Tsimaratos M, Reynaud R. Copeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and reference levels in hospitalized children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Jan;96(1):47-53.
- Brooks EK, Inder WJ. Disorders of Salt and Water Balance After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Dec 17;108(1):198-208.
- Cerbone M, Visser J, Bulwer C, Ederies A, Vallabhaneni K, Ball S, Kamaly-Asl I, Grossman A, Gleeson H, Korbonits M, Nanduri V, Tziaferi V, Jacques T, Spoudeas HA. Management of children and young people with idiopathic pituitary stalk thickening, central diabetes insipidus, or both: a national clinical practice consensus guideline. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Sep;5(9):662-676. Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jul 9;:
- Cheetham T, Baylis PH. Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2002;4(12):785-96.
- Chin X, Teo SW, Lim ST, Ng YH, Han HC, Yap F. Desmopressin therapy in children and adults: pharmacological considerations and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Jun;78(6):907-917.
- Choong K. Vasopressin in Pediatric Critical Care. *J Pediatr Intensive Care*. 2016 Dec;5(4):182-188. doi: 10.1055/s-0036-1583282. Epub 2016 May 9.
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, Verkman AS. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 8;5(1):54.
- Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):859-867.
- Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021 Jul;290(1):73-87.
- Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Presse Med*. 2021 Dec;50(4):104093.
- Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;30(2):175-87.
- Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;30(2):317-28.
- Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69-84.

- Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, Vannati M, Rossi A, Bagnasco F, Haupt R, Maghnie M. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1264-72.
- Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):415-36.
- Djermane A, Elmaleh M, Simon D, Poidvin A, Carel JC, Léger J. Central Diabetes Insipidus in Infancy With or Without Hypothalamic Adipsic Hypernatremia Syndrome: Early Identification and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):635-43.
- Driano JE, Lteif AN, Creo AL. Vasopressin-Dependent Disorders: What Is New in Children? *Pediatrics.* 2021 May;147(5):e2020022848.
- Ekinci F, Yıldızdaş D, Horoz ÖÖ, İncecik F. Evaluation of Pediatric Brain Death and Organ Donation: 10-Year Experience in a Pediatric Intensive Care Unit in Turkey. *Turk Arch Pediatr.* 2021 Nov;56(6):638-645.
- Elder CJ, Dimitri PJ. Diabetes insipidus and the use of desmopressin in hospitalised children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017 Apr;102(2):100-104.
- Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Farmand S, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Seizure.* 2018 Jul;59:28-33.
- Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3426-37.
- Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Drescher T, Bilz S, Vogt DR, Malzahn U, Kroiss M, Christ E, Henzen C, Fischli S, Tönjes A, Mueller B, Schopohl J, Flitsch J, Brabant G, Fassnacht M, Christ-Crain M. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):428-439.
- Fiser DH, Jimenez JF, Wrape V, Woody R. Diabetes insipidus in children with brain death. *Crit Care Med.* 1987 Jun;15(6):551-3.
- Fransén N, Bredenberg S, Björk E. Clinical study shows improved absorption of desmopressin with novel formulation. *Pharm Res.* 2009 Jul;26(7):1618-25.
- Garrahy A, Thompson CJ. Glucocorticoid deficiency and syndrome of inappropriate antidiuresis: an underdiagnosed association? *Ann Clin Biochem.* 2018 Jan;55(1):4-6.
- Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Mar;20(3):359-75.

- Gippert S, Brune M, Dirksen RL, Choukair D, Bettendorf M. Arginine-Stimulated Copeptin-Based Diagnosis of Central Diabetes Insipidus in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(3):270-278.
- Gippert S, Brune M, Choukair D, Bettendorf M. Insulin-induced copeptin response in children and adolescents to diagnose arginine vasopressin deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2024 Sep;18:1-18.
- Grandone A, Marzuillo P, Patti G, Perrotta S, Maghnie M. Changing the diagnostic approach to diabetes insipidus: role of copeptin. *Ann Transl Med*. 2019 Dec;7(Suppl 8):S285.
- Green HH, Harrington AR, Valtin H. On the role of antidiuretic hormone in the inhibition of acute water diuresis in adrenal insufficiency and the effects of gluco- and mineralocorticoids in reversing the inhibition. *J Clin Invest*. 1970 Sep;49(9):1724-36.
- Juul KV, Schroeder M, Rittig S, Nørgaard JP. National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):2181-7.
- Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J*. 2015;62(2):195-200.
- Korkmaz HA, Demir K, Kılıç FK, Terek D, Arslanoğlu S, Dizdärer C, Ozkan B. Management of central diabetes insipidus with oral desmopressin lyophilisate in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Sep;27(9-10):923-7.
- Kruis RWJ, Schouten-van Meeteren AYN, Finken MJJ, Oostdijk W, van Trotsenburg ASP, Boot AM, Claahsen-van der Grinten HL, van Lindert EJ, Han KS, Hoving EW, Michiels EMC, van Santen HM. Management and consequences of postoperative fluctuations in plasma sodium concentration after pediatric brain tumor surgery in the sellar region: a national cohort analysis. *Pituitary*. 2018 Aug;21(4):384-392.
- Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1954-60.
- Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):144-53.
- Lim WY, Riba-Wolman R. Intravenous formulation of desmopressin delivered via oral and g tube routes for the treatment of central diabetes insipidus: First experience in infants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Feb;92(2):179-181.
- Linas SL, Berl T, Robertson GL, Aisenbrey GA, Schrier RW, Anderson RJ. Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int*. 1980 Jul;18(1):58-67.

- Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Jun;3(6):489-94.
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Aricò M. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 2000 Oct 5;343(14):998-1007.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:42-54.
- Maia R, Miranda A, Geraldo AF, Sampaio L, Ramaglia A, Tortora D, Severino M, Rossi A. Neuroimaging of pediatric tumors of the sellar region-A review in light of the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Front Pediatr.* 2023 Jun 21;11:1162654.
- March CA, Sastry S, McPhaul MJ, Wheeler SE, Garibaldi L. Combined Arginine and Insulin Stimulation Elicits a Robust and Consistent Copeptin Response in Short Children. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(4):395-403.
- Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F, Stanhope R. Hyponatraemia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. *Lancet.* 2000 Aug 19;356(9230):656.
- Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970 Nov;73(5):721-9.
- Moszczyńska E, Baszyńska-Wilk M, Zasada K, Majak D, Szaniawska M, Szalecki M. Pituitary stalk thickening in patients under 18 years of age - the most common causes and diagnostic procedures. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(3):213-227.
- Mu D, Ma Y, Cheng J, Qiu L, Chen S, Cheng X. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of Patients With Diabetes Insipidus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocr Pract.* 2023 Aug;29(8):644-652.
- Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J.* 2018 Mar;48(3):244-253.
- Ooi HL, Maguire AM, Ambler GR. Desmopressin administration in children with central diabetes insipidus: a retrospective review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(11-12):1047-52.
- Osterberg O, Savic RM, Karlsson MO, Simonsson US, Nørgaard JP, Walle JV, Agersø H. Pharmacokinetics of desmopressin administered as an oral lyophilisate dosage form in children with primary nocturnal enuresis and healthy adults. *J Clin Pharmacol.* 2006 Oct;46(10):1204-11.
- Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, di Iorgi N, Maghnie M. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep;34(5):101440.

- Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the Pediatric Patient: Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1407-1416.
- Raisingani M, Palliyil Gopi R, Shah B. Use of Chlorothiazide in the Management of Central Diabetes Insipidus in Early Infancy. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:2407028.
- Refardt J, Atila C, Chifu I, Ferrante E, Erlic Z, Drummond JB, Indirli R, Drexhage RC, Sailer CO, Widmer A, Felder S, Powlson AS, Hutter N, Vogt DR, Gurnell M, Soares BS, Hofland J, Beuschlein F, Fassnacht M, Winzeler B, Christ-Crain M. Arginine or Hypertonic Saline-Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1877-1887.
- Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Apr;20(4):459-69.
- Rothermel J, Kulle A, Holterhus PM, Toschke C, Lass N, Reinehr T. Copeptin in obese children and adolescents: relationships to body mass index, cortisol and gender. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Dec;85(6):868-873.
- Rowe M, Patel N, Jeffery J, Flanagan D. Use of copeptin in interpretation of the water deprivation test. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023 May;6(3):e399.
- Schrier RW, Goldberg JP. The physiology of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *Yale J Biol Med.* 1980 Nov-Dec;53(6):525-41.
- Smego AR, Backeljauw P, Gutmark-Little I. Buccally Administered Intranasal Desmopressin Acetate for the Treatment of Neurogenic Diabetes Insipidus in Infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):2084-8.
- Teare H, Argente J, Dattani M, Leger J, Maghnie M, Sherlock M, Ali GC, Francombe J, Marjanovic S. Challenges and improvement needs in the care of patients with central diabetes insipidus. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Feb 16;17(1):58.
- Tenny S, Thorell W. Cerebral Salt Wasting Syndrome. [Updated 2023 Aug 28]. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534855/>
- Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, Kopp P, Allolio B, Stettler C, Müller B, Katan M, Christ-Crain M. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2268-74.
- Tsagarakis S, Tzanela M, Dimopoulou I. Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary.* 2005;8(3-4):251-4.

- Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, de Sanctis L. Distribution of plasma copeptin levels and influence of obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2021 Jan;180(1):119-126.
- Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. The diagnostic role of arginine-stimulated copeptin in the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome (PPS) in pediatric age. *Endocrine.* 2024 May;84(2):677-682.
- Türe U, De Bellis A, Harput MV, Bellastella G, Topcuoglu M, Yaltirik CK, Cirillo P, Yola RN, Sav A, Kelestimur F. Hypothalamitis: A Novel Autoimmune Endocrine Disease. A Literature Review and Case Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23;106(2):e415-e429.
- Vergier J, Fromonot J, Alvares De Azevedo Macedo A, Godefroy A, Marquant E, Guieu R, Tsimaratos M, Reynaud R. Rapid differential diagnosis of diabetes insipidus in a 7-month-old infant: The copeptin approach. *Arch Pediatr.* 2018 Jan;25(1):45-47.
- Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL. Pediatric Central Diabetes Insipidus: Brain Malformations Are Common and Few Patients Have Idiopathic Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):3074-80.
- Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, Popovic M, Steinmetz M, Sailer CO, Szinnai G, Chifu I, Fassnacht M, Christ-Crain M. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet.* 2019 Aug 17;394(10198):587-595.
- Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebebuwa I, Gulley J, Strauss J, Brownell I. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1;103(2):365-369.

9. Verfahren zur Konsensbildung

Siehe zur Leitlinie gehöriger separater Leitlinienreport.

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie das generische Maskulinum verwendet. Die hier verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Autoren:

Dr. Désirée Dunstheimer

(Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für seltene Endokrinopathien am Augsburger Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Augsburg)

Prof. Dr. Markus Bettendorf

(Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Zentrum für angeborene Endokrinopathien am Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg)

Dr. Ilja Dubinski

(Abteilung für Kinderendokrinologie und -Diabetologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München (LMU) und Pädiatrisch-Endokrinologisches Zentrum Zürich (PEZZ))

Prof. Dr. Berthold Hauffa

(bis 2017 Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und -diabetologie, Universitätskinderklinik II, Universität Duisburg-Essen)

PD Dr. Katharina Warncke

(Abteilung für pädiatrische Kinderendokrinologie und -diabetologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin: Eine Kooperation der München Klinik und des Klinikums rechts der Isar der TU München)

Anlage 1: Durstversuch mit Protokoll

Vorbemerkungen

Im Durstversuch kann man bei einer Konzentrationsfähigkeit des Urins > 750 mosmol/kg davon ausgehen, dass kein ADH-Mangel und keine ADH-Resistenz vorliegen. Bei einer Konzentrationsfähigkeit < 300 mosmol/kg und einer Ratio Serum-/ Urin-Osmolalität $> 1,5$ ist das Vorliegen eines ADH-Mangels oder einer ADH-Resistenz wahrscheinlich. Dazwischen liegt ein „Graubereich“ (Urin-Osmolalität 300 - 750 mosmol/kg). Kinder mit einer PP oder im Rahmen einer (Hyper-)Hydratation bei Chemotherapie können den Urin nicht ausreichend konzentrieren („Wash-out“- Phänomen bei Polyurie/-dipsie). Ursächlich hierfür ist eine Reduktion der renalen Konzentrationsfähigkeit durch Herunterregulation des AQP2-Gens. Die fehlende tubuläre Konzentrationsfähigkeit bedingt beim ADH-Mangel einen Anstieg der Osmolarität im Serum ohne Anstieg des Copeptins (Rowe 2023). Wenn trotz Flüssigkeitskarenz im Durstversuch weiter eine Polyurie vorliegt und der Urin nicht ausreichend konzentriert werden kann, besteht eine Behandlungsindikation mit Desmopressin. Aufgrund der methodologischen Schwächen des Durstversuches und der deutlich überlegeneren Bestimmung von Copeptin zum Ausschluss einer ADH-Resistenz, wird die Desmopressin-Gabe (sog. „Desmopressin-Kurztest“) im Rahmen des Durstversuches redundant.

1. Kontraindikationen

- Serum Natrium > 148 mmol/l
- Serumosmolalität > 300 mosm/kg
- Dehydration
- Hypothyreose
- Glukokortikoidmangel

2. Vorbereitung

- Stationäre Aufnahme des Patienten i.d.R. am Vortag erforderlich
- Bilanzierung 6-stündlich (+ 12h- und 24h-Bilanz berechnen)
- Test vorzugsweise am Dienstag, Mittwoch oder Donnerstag durchführen

- *Erfahrungsgemäß gelingt der Durstversuch am Montag wegen des fehlenden Vorbereitungstags nicht optimal*
- **Am Testvortrag**
 - Genaue Aufklärung und Information der Patienten/ Eltern
 - Richten und Beschriften der Röhrchen und Anforderungen (Serum/Urin)
 - Waage überprüfen
 - Letzte Miniringabe am Morgen des Testvortages
 - Blasenkatheter (< 2 Jahre)
 - Venöser Verweilkatheter (pVK)
 - Freie Flüssigkeit ad libitum bis 24 Uhr, dann Bilanzierung Ein- und Ausfuhr
 - Flüssigkeitszufuhr entsprechend Grundbedarf begrenzen (ca. 1600 ml/m²/24h; ggf. DTI)
 - Kreislaufüberwachung (Puls, RR) ab 20:00 Uhr
 - Kontinuierliche Überwachung (z.B. Sitzwache)
 - Basale Blutentnahme: BB, Serum: Na, K, Ca²⁺, P, Kreatinin, Glukose, HbA1c, Osmolarität, TSH, fT3, fT4, IGF-I, IGFBP3, Cortisol, Copeptin (bei Start und bei Ende bzw. Abbruch).
 - Urin gleichzeitig mit BE: Osmolalität, Glukose, Elektrolyte, spezifisches Gewicht im Urin

3. Testablauf

- Kontinuierliche Überwachung des Patienten während des Durstversuches
 - *Patienten mit einem ADH-Mangel oder einer ADH-Resistenz können sehr schnell ein bedrohliches Flüssigkeitsdefizit mit hypotensiven Kreislaufstörungen entwickeln*
 - *Und um zu verhindern, dass die Patienten während des Versuches trinken*
- Testbeginn morgens um 6:00 Uhr (> 2 Jahre, < 2 Jahre 8:00 Uhr), dann keine Flüssigkeitsaufnahme mehr
- Blutgasanalyse vor Beginn kapillär: Hypernatriämie?
- Zu diesem Zeitpunkt Blase komplett entleeren
- Ausgangsgewicht

Anlage 2: NOTFALLAUSWEIS

Der Patient/ die Patientin _____ (geb. am _____) hat einen ADH-Mangel (ehemals Diabetes insipidus centralis genannt). Das bedeutet, dass nicht genügend antidiuretisches Hormon (ADH) von der Hirnanhangsdrüse freigesetzt werden kann. In der Folge kommt es zu einer vermehrten, willkürlichen Urinausscheidung. Dieses Krankheitsbild hat keinen Zusammenhang zum Diabetes mellitus und somit keinen Zusammenhang mit Insulin. Aufgrund des ADH-Mangels wird der Patient mit synthetischem ADH (Desmopressin) behandelt:

Medikament: _____

Darreichungsform: _____

Dosis: _____

Folgende Hinweise/ Empfehlungen können in aussergewöhnlichen Situationen hilfreich sein:

- Bei klarem Bewusstsein und vorhandenem Durstgefühl ist eine freie orale Trinkmenge (i.d.R. Wasser) stets sicherzustellen!
- Eine zu niedrige Dosis von Desmopressin, Wirkungsverlust (z.B. entzündete Nasenschleimhaut bei Infekten der oberen Luftwege, verminderte Resorption/ Bioverfügbarkeit) oder nicht erfolgte Medikamenteneinnahmen führen zu einer höheren Urinausscheidung und damit zu einem allgemeinen Flüssigkeitsverlust.
- Eine vermehrte Urinausscheidung kann auch als Gewichtsverlust imponieren.
- Eine zu hohe Dosis oder zu häufige Medikamenteneinnahmen führen zu einer verminderten Urinausscheidung und damit zu einer Überwässerung, Hyponatriämie und Wasserintoxikation mit der Gefahr von Krampfanfällen.
- Eine verminderte Urinausscheidung kann auch als rasche Gewichtszunahme imponieren.

Anweisungen für den behandelnden Arzt in der Akutsituation:

- Im Notfall sollten engmaschige Natriumkontrollen im Serum erfolgen sowie eine strenge Volumenbilanzierung und regelmäßige Gewichtskontrollen.
- Eine Desmopressin-Gabe sollte nur nach erfolgter Diurese seit der vorherigen Gabe, die ein Sistieren der Wirkung der vorherigen Gabe anzeigt, erfolgen.
- Eine (ggf.) begleitende Stressdosierung von Steroidpräparaten kann die Diurese erhöhen und damit die Desmopressin-Wirksamkeit reduzieren.
- Es sollten (ggf.) immer begleitende Hormonausfälle beachtet werden!
- Es wird empfohlen frühzeitig einen (Kinder-)Endokrinologen zu konsultieren.

Betreuendes Zentrum:

Datum/ Stempel / Unterschrift

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 01/2011

Überarbeitung von: 09/2024

Nächste Überprüfung geplant: 07/2029

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