

Hypophysenerkrankungen in der Schwangerschaft: Besonderheiten in der Diagnostik und Therapie?

Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment?



Autoren

Stephan Petersenn¹, Mirjam Christ-Crain², Michael Droste³, Reinhard Finke⁴, Jörg Flitsch⁵, Ilonka Kreitschmann-Andermahr⁶, Anton Luger⁷, Jochen Schopohl⁸, Günter Stalla^{8,9}

Institute

- 1 ENDOC Praxis für Endokrinologie, Andrologie und medikamentöse Tumortherapie, Hamburg
- 2 Endokrinologie, Diabetologie & Metabolismus, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz
- 3 Endokrinologie, Diabetologie, Hormonanalytik, MEDICOVER MVZ, Oldenburg
- 4 Praxis an der Kaisereiche (üBAG), Berlin-Friedenau
- 5 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Kopf- und Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 6 Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen
- 7 Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
- 8 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, München
- 9 Medicovert Neuroendokrinologie, München

Schlüsselwörter

Hypophysenerkrankungen, Hypophysentumor, Schwangerschaft, Fertilität, Diabetes insipidus

Key words

pituitary disease, pituitary tumor, pregnancy, fertility, diabetes insipidus

eingereicht 9.8.2018

revidiert 14.10.2018

akzeptiert 10.11.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0794-7587>

Online-publiziert 6.3.2019 | Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 365–374 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stephan Petersenn
ENDOC Praxis für Endokrinologie, Andrologie
und medikamentöse Tumortherapie
Erik-Blumenfeld-Platz 27A, 22587 Hamburg
stephan.petersenn@endoc-med.de

ZUSAMMENFASSUNG

Diagnose und Therapie von Hypophysenerkrankungen stellen in der Schwangerschaft eine besondere klinische Herausforderung dar. Nicht zuletzt ist die Datenlage zur Therapie von Patientinnen mit Hypophysenerkrankungen während der Schwangerschaft sehr eingeschränkt. Es wurde eine selektive Literaturrecherche nach Publikationen mit dem Ziel durchgeführt, die Evidenz zur Diagnostik und Therapie von Hypophysenerkrankungen in der Schwangerschaft zu beschreiben. Gesucht wurde in den Datenbanken PubMed/MEDLINE inkl. PubMed Central sowie mithilfe des Suchdienstes Livivo (ZBMED). Entsprechend der aktuellen Studienlage werden Empfehlungen zur Betreuung von Patientinnen mit hormoninaktiven und hormonaktiven Hypophysenadenomen (Prolaktinom, Akromegalie und Morbus Cushing), Hypophyseninsuffizienz sowie Hypophysenapoplex und Hypophysitis in der Schwangerschaft gegeben. Am besten ist sicherlich die Behandlung des Prolaktinoms etabliert, zurückzuführen auf die Inzidenz und speziellen Auswirkungen auf die Fertilität. Bei bestätigter Schwangerschaft sollte die dopaminagonistische Therapie des Prolaktinoms unterbrochen werden. Während Mikroprolaktinome nach Absetzen des Dopaminagonisten äußerst selten signifikant an Größe zunehmen, kann es bei Makroprolaktinomen zu symptomatischem Tumorwachstum kommen. In diesem Fall kann eine dopaminagonistische Therapie wieder aufgenommen werden, bei einem primär großen Tumor mit deutlich erhöhtem Wachstumsrisiko ggf. auch von Beginn an fortgeführt werden. Der Kinderwunsch vieler Paare kann trotz Hypophysenerkrankung eines Partners mit ärztlicher Unterstützung bei der Planung und Kontrolle der Schwangerschaft häufig erfüllt werden. Vor dem Hintergrund der Komplexität dieser Erkrankungen sollte die Betreuung

schwangerer Patientinnen mit hypophysären Erkrankungen multidisziplinär in Zentren erfolgen, deren Schwerpunkt in der Diagnostik und Therapie von Hypophysenerkrankungen liegt.

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of pituitary disease in pregnancy represents a special clinical challenge. Not least because there is very little data on the treatment of pregnant patients with pituitary disorders. A selective search of the literature was carried out with the aim of compiling evidence about the diagnosis and treatment of pituitary disease in pregnancy. The search covered the databases PubMed/MEDLINE including PubMed Central and also used the Livivo (ZB MED) search engine. Recent studies were evaluated for recommendations about the care of pregnant patients with hormone-inactive and hormone-active pituitary adenomas (prolactinoma, acromegaly and Cushing's disease), pituitary insufficiency, pituitary apoplexy and hypophysitis. The most well-established

forms of treatment are for prolactinoma, due to the incidence of this disease and its impact on fertility. When pregnancy has been confirmed, prolactinoma treatment with dopamine agonists should be paused. Although microprolactinomas rarely increase significantly in size after the administration of dopamine agonists is discontinued, symptomatic tumor growth of macroprolactinomas can occur. In such cases, treatment with dopamine agonists can be resumed. If the primary tumor is large and the risk that it will continue to grow is high, it may be necessary to continue medical treatment from the start of pregnancy. If one of the partners has a pituitary disorder, it is often still possible for many couples to achieve their wish of having children if they receive medical support to plan and the pregnancy is carefully monitored. Given the complexity of pituitary disease, pregnant patients with pituitary disorders should be cared for and treated by a multidisciplinary team in centers specializing in the diagnosis and treatment of pituitary disease.

Einleitung

Während der normalen Schwangerschaft ist die Hypophyse aufgrund der plazentaren Hormonsekretion starken Veränderungen des endokrinen Systems und des Stoffwechsels unterworfen. Dazu zählen die Zunahme des Hypophysenvolumens aufgrund der Hyperplasie laktotroper Zellen und Veränderungen der hypophysären Hormonsekretion [1]. Hierbei steigen die Prolaktinspiegel während der gesamten Schwangerschaft an, die Plazenta übernimmt auch die Bildung von Wachstumshormon (GH) und unterdrückt das hypophysäre GH [2]. Dabei werden bis zur 36./37. Schwangerschaftswoche Werte erreicht, die um ein Vielfaches höher sind als vor der Schwangerschaft. Der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) kann zunächst abfallen, ist gegen Ende der Schwangerschaft aber ebenfalls erhöht. Darüber hinaus bildet die Plazenta Kortikotropin-releasing-Hormon (CRH), welches das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und Kortisol stimuliert. Schließlich stimuliert plazentares humanes Choriongonadotropin (hCG) im 1. Trimenon die Schilddrüse, und die Leber bildet vermehrt Bindungsproteine [3]. Durch den Anstieg der Bindungsglobuline nehmen die Konzentrationen von Gesamtthyroxin (T4) bis zur 16.–20. Woche und Kortisol zu [1, 4].

Hypophysenerkrankungen sind selten und können mit einer Störung der gonadalen Funktion und der Fertilität einhergehen. Darüber hinaus stellen die Diagnose und Therapie von Hypophysenerkrankungen in der Schwangerschaft eine besondere klinische Herausforderung dar. Nicht zuletzt ist die Datenlage zur Therapie von Patientinnen mit Hypophysenerkrankungen während der Schwangerschaft sehr eingeschränkt. Sofern Empfehlungen überhaupt existieren, beruhen diese häufig auf dem Vorgehen bei Nichtschwangeren mit Berücksichtigung der Physiologie der Schwangerschaft. Vor dem Hintergrund der insgesamt begrenzten Datenlage bietet der vorliegende Artikel einen Überblick über die Diagnostik und Therapie von Hypophysenerkrankungen in der Schwangerschaft. Hierzu erfolgte eine Literatursuche in

den Datenbanken PubMed/MEDLINE inklusive PubMed Central und im Suchdienst Livivo (ZBMED) mit den Stichwörtern „pregnancy“ oder „Schwangerschaft“ in Kombination mit der jeweiligen Erkrankung, z. B. „pituitary apoplexy“ bzw. „Hypophysenapoplexy“. In mehreren Sitzungen wurden Literatur und Erfahrungen von allen Autoren gemeinsam diskutiert und ein Konsens zur Handlungsweise hergestellt.

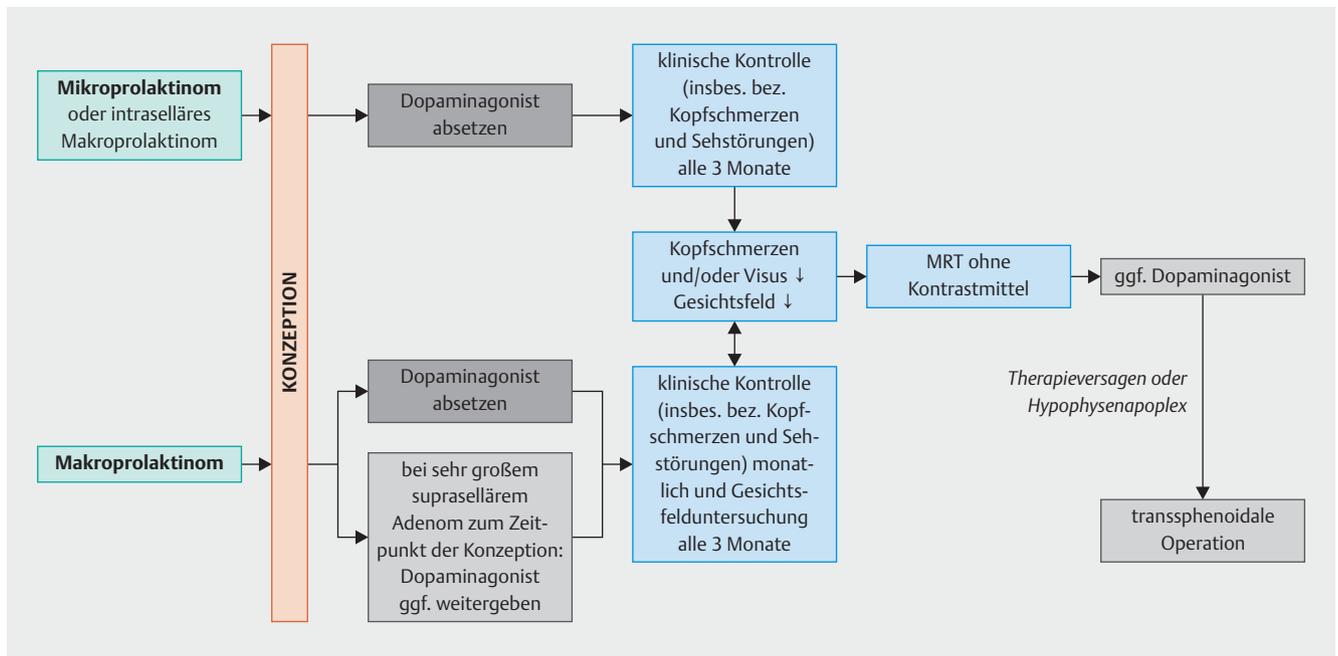
In dieser Übersichtsarbeit werden zunächst besondere Aspekte von Tumoren der Sellaregion in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens besprochen, dann die verschiedenen Formen der Insuffizienz einzelner Hypophysenachsen, um zuletzt auf Fragen der Fertilität bei Hypophysenerkrankungen einzugehen.

Übersicht/Review

Hypophysenadenome

Prolaktinom

Bei Patientinnen mit einer Hyperprolaktinämie liegt fast immer ein hypo- bis normogonadotroper Hypogonadismus vor. Dieser kann meist durch eine dopaminagonistische Therapie beseitigt werden [5]. Als Folge der Therapie stellen sich wieder regelmäßige ovulatorische Zyklen ein und eine spontane Konzeption ist in den allermeisten Fällen möglich. Sobald die Schwangerschaft bestätigt ist, sollte die dopaminagonistische Therapie unterbrochen werden [5]. Dabei stellen die Einnahme der Dopaminagonisten Cabergolin und Bromocriptin während der Konzeption und Frühschwangerschaft nach aktuellem Wissensstand kein wesentliches Risiko für Mutter oder Kind dar [6, 7]. Mikroprolaktinome (< 1 cm) und kleine, auf die Sella beschränkte Makroprolaktinome (≥ 1 cm) nehmen nach Absetzen des Dopaminagonisten äußerst selten signifikant an Größe zu, eine spezielle Therapie ist nicht erforderlich. Bei 20 bis 30% der Makroprolaktinome kann es jedoch im Verlauf der Schwangerschaft zu einem symptomatischen Tumorwachstum kommen [6], wobei das Wachstumsverhalten nicht



► **Abb. 1** Vorschlag zur Therapie des Prolaktinoms während der Schwangerschaft, modifiziert nach [3, 5, 8].

vorhersagbar ist. Grundsätzlich sollte bei Patientinnen mit einem Makroprolaktinom eine Schwangerschaft erst nach sicherem Nachweis der Effektivität einer medikamentösen Therapie oder nach einer Operation des Hypophysenadenoms diskutiert werden. Die Therapieoptionen müssen individuell vor Eintritt der Schwangerschaft mit der Patientin besprochen werden [6, 7] (► **Abb. 1**). Entwickeln sich in der Schwangerschaft Lokalsymptome durch Tumorwachstum, z. B. Kopfschmerzen oder Sehstörungen, kann eine dopaminagonistische Therapie wieder aufgenommen werden, bei einem primär großen Makroprolaktinom mit deutlich erhöhtem Wachstumsrisiko ggf. auch primär von Beginn an fortgeführt werden.

Während der Schwangerschaft sollte bei Vorliegen eines Mikroprolaktinoms alle 3 Monate eine klinische Kontrolle durchgeführt werden, insbesondere in Hinblick auf Kopfschmerzen und Sehstörungen. Bei einem Makroprolaktinom wird eine monatliche klinische Kontrolle und alle 3 Monate eine Gesichtsfelduntersuchung empfohlen [3, 5, 8]. Ob während der Schwangerschaft eine Verlaufsmessung der Prolaktinwerte erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert [9] und ist nach Ansicht der Autoren nur bei Patientinnen mit Makroprolaktinom sinnvoll. Bei der Messung sind trimenonspezifische Grenzwerte zu berücksichtigen

[10] (► **Tab. 1**). Ein Überschreiten der Grenzwerte hat per se keine therapeutische Konsequenz, die erhöhten Prolaktinwerte können jedoch auf ein Wachstum des Prolaktinoms hinweisen. In diesem Fall sollten die klinischen Kontrollen intensiviert werden. Steigen die Prolaktinwerte in den Bereich der Werte bei Diagnosestellung an, ist die Indikation zur Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRT) zu prüfen.

Wichtiger als die Verlaufsmessung der Prolaktinwerte ist die regelmäßige klinische Kontrolle und Durchführung von Gesichtsfelduntersuchungen [6, 11]. Bei einem Makroprolaktinom mit ausgeprägtem Prolaktinanstieg, Symptomen wie anhaltenden Kopfschmerzen, Visusminderung oder Gesichtsfeldeinschränkung ist eine kernspintomografische Untersuchung ohne Gadolinium angezeigt [6, 11].

Ein asymptomatisches Prolaktinom stellt keine Kontraindikation für das Stillen dar. Bis zu 35% der Patientinnen mit Mikroprolaktinom erscheinen nach einer Schwangerschaft geheilt [12], wohl durch Ischämien/Nekrosen des Adenoms durch eine regressive Transformation während der Schwangerschaft. Dopaminagonisten sollten erst nach Abschluss der Stillzeit wieder eingesetzt werden [6].

► **Tab. 1** Mediane Prolaktinkonzentrationen nach Trimenon (10.–90. Perzentile) bei unkomplizierter Schwangerschaft [10].

Prolaktin, ng/ml	alle (n = 50)	Primipara (n = 25)	Multipara (n = 25)
1. Trimenon	28,8 (16,3–57,6)	32,6 (19,8–63,3)	27,6 (10,6–47,0)
2. Trimenon	126 (54,9–206)	105 (49,0–181)	139 (72–206)
3. Trimenon	216 (124–318)	177 (115–258)	225 (133–320)

Hormoninaktives Hypophysenadenom/andere Tumoren der Sellaregion

Bei einem vor der Schwangerschaft entdeckten Makroadenom sollte das Risiko eines postpartalen Sheehan-Syndroms besprochen und bei einem Adenom mit drohender raumfordernder Wirkung, die zu einem Ausfall hypophysärer Partialfunktionen und/oder einem Chiasmasyndrom führen könnte, eine Operation vor der Schwangerschaft erwogen werden. Hierbei gilt es, Komplikationen der Operation, z. B. Hypophyseninsuffizienz, gegen das durch die Tumorgröße und die Nähe zum Chiasma opticum bedingte Risiko abzuwägen.

Während der Schwangerschaft ist im Allgemeinen keine Größenzunahme des hormoninaktiven Hypophysenadenoms zu erwarten [8] und zunächst eine abwartende Haltung gerechtfertigt. Patientinnen mit hormoninaktivem Hypophysenadenom haben kein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, arterielle Hypertonie, Präeklampsie oder Totgeburten [13]. Allerdings können durch die schwangerschaftsbedingte Zunahme des Hypophysenvolumens durch Hyperplasie der laktotropen Zellen andere Partialfunktionen der Hypophyse beeinträchtigt werden sowie Sehstörungen infolge von Hirnnervenläsionen (insbesondere des Chiasmata des N. opticus, seltener des N. abducens) und Kopfschmerzen auftreten. Bei neu diagnostizierten Kopfschmerzen sollten Gesichtsfeld und Visus untersucht und im Verlauf der Schwangerschaft alle 4 Wochen kontrolliert werden. Sollte das Adenom an Größe zunehmen und hochgradige Sehstörungen oder ein Tumorapoplex auftreten, kann eine Operation erforderlich werden [14]. In diesem Fall gilt das 2. Trimenon als geeignetster Zeitpunkt, da dann die Organogenese abgeschlossen ist und die Operation bei weiter fortgeschrittener Schwangerschaft schwieriger wird [15]. Alternativ kann bei Kontraindikationen oder Zurückhaltung für eine Operation ein Therapieversuch mit einem Dopaminagonisten diskutiert werden, der bisher aber nur in wenigen Studien untersucht wurde [8, 16]. Besonders letztere Studie liefert Hinweise zum praktischen Einsatz: überwiegend wurde Cabergolin eingesetzt, im Mittel in einer Dosis von 1,5 mg/Woche (maximal 3,5 mg/Woche). Hierbei wird man engmaschig klinische bzw. augenärztliche Kontrollen durchführen und bei zunehmender Sehstörung unter Therapie diesen Versuch abbrechen. Ein Monitoring des Therapieerfolgs über den Prolaktinwert ist nicht möglich!

Bei Vorliegen eines hormoninaktiven Hypophysenadenoms besteht kein Grund zur Entbindung per Sectio und kein Grund, das Kind nicht zu stillen [17].

Neben Hypophysenadenomen treten in der Sellaregion eine Vielzahl von weiteren Tumoren (z. B. Kraniopharyngeome, Meningeome), zystische (z. B. Rathke-Taschenszyste, Arachnoidalzyste) und vaskuläre (Aneurysmen) Veränderungen auf. Bei allen diesen Entitäten erfolgt die endokrinologische Diagnostik (als basale Hormonbestimmung Prolaktin, IGF-1, freies T4 [fT4], morgendliches [Speichel-]Kortisol) ebenso wie die Behandlung in Bezug auf eine geplante Schwangerschaft in Analogie zu den Hypophysenadenomen. Für Meningiome ist aufgrund der Beziehung zwischen der Höhe der zirkulierenden Geschlechtshormone und dem Tumorwachstum eine Größenzunahme in der Schwangerschaft beschrieben [18, 19]. Ist der Tumor bereits vor der Schwangerschaft bekannt, sollte die Entfernung des Tumors, ähnlich wie beim hormoninaktiven Makroadenom, vor einer Schwangerschaft erwo-

gen werden [20]. Vor Planung der Schwangerschaft sollte bei all den hier erwähnten Prozessen der Sella-Region eine neurochirurgische Mitberatung erfolgen.

Akromegalie

Die Akromegalie ist durch vermehrte Sekretion von GH in die Zirkulation gekennzeichnet. Ursache ist in mehr als 99% der Fälle ein GH-sezernierender benigner Tumor [21]. Andere Ursachen, wie etwa ein GH-Releasing-Hormon (GHRH) freisetzender Tumor sind Raritäten [22]. GH und das in der Leber synthetisierte Zielhormon IGF-1 passieren die Plazentaschranke nicht [2], sodass das Kind von einer Akromegalie der Mutter nicht betroffen ist. Die aktive Akromegalie ist für die Patientin in der Schwangerschaft nach Ergebnissen retrospektiver Fallserien mit einem Risiko für Gestationsdiabetes und Hypertonie verbunden [23, 24]. Somatotrope Adenome nehmen im Verlauf der Schwangerschaft meist nicht an Größe zu, mit Ausnahme eventuell einer Größenzunahme nach Absetzen von Somatostatin-Analoga im Rahmen eines sogenannten Rebound-Phänomens.

Für die Therapie stehen vor der Konzeption chirurgische (in der Regel transsphenoidale Hypophysenoperation), medikamentöse und strahlentherapeutische Verfahren zur Auswahl, die unterschiedlich zur primären wie auch zur sekundären Behandlung eingesetzt werden [25]. Zur medikamentösen Therapie stehen Somatostatin-Analoga, Dopaminagonisten und der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant zur Verfügung. Frauen im gebärfähigen Alter, die medikamentös behandelt werden, wird eine sichere Kontrazeption empfohlen [26]. Mit der Konzeption sollte die medikamentöse Therapie der Akromegalie unterbrochen werden [24]. Bei Patientinnen, deren Tumor an das Chiasma heranreicht oder invasives Wachstum aufweist, sollte ggf. eine dopaminagonistische Therapie erwogen werden. Die meiste Erfahrung zur Anwendung während der Schwangerschaft liegt für Somatostatin-Analoga und die Dopaminagonisten Bromocriptin und Cabergolin vor [26]; in Fallberichten und kleinen Serien ist die Fortführung einer Therapie mit Somatostatin-Analoga während der Schwangerschaft beschrieben [2, 23, 27]. Hinweise auf Teratogenität oder eine erhöhte Rate an Missbildungen haben sich dabei nicht ergeben. Allerdings wurden Einzelfälle intrauteriner Wachstumsretardierung unter Somatostatin-Analoga berichtet [24]. Zu Pegvisomant liegen bisher am wenigsten Erfahrungen mit der Gabe in der Schwangerschaft vor, der Einsatz sollte daher allenfalls in Ausnahmesituationen erfolgen [28, 29].

Bei großen Adenomen, die an das Chiasma heranreichen, sollte der Verlauf alle 3 Monate klinisch und mittels Gesichtsfelduntersuchung kontrolliert werden. Bei Symptomen wie anhaltenden Kopfschmerzen, Visusminderung oder Gesichtsfeldeinschränkung kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) in der Regel ohne Gadolinium angezeigt sein, falls erforderlich jedoch auch mit Kontrastmittel.

Medikamentös nicht behandelte Patientinnen mit Mikroadenom oder nach chirurgischer Resektion eines Makroadenoms können nach einer unkomplizierten Schwangerschaft stillen [26]. Unter einer weiter notwendigen Therapie mit Bromocriptin oder Cabergolin ist Stillen kontraindiziert [26], während der Behandlung mit Somatostatin-Analoga oder Pegvisomant sollten Patientinnen

nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob diese Substanzen beim Menschen in die Muttermilch übergehen [30–32].

Das biochemische Monitoring der Akromegalie in der Schwangerschaft ist schwierig, da die gemessenen Wachstumshormonkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft zunehmend die Bildung von plazentarem GH widerspiegeln und weniger die Aktivität des somatotropen Hypophysenadenoms. Die IGF-1-Spiegel fallen meist zunächst in der Schwangerschaft aufgrund der hohen Östrogenspiegel ab, steigen dann aufgrund der plazentaren GH-Wirkung wieder an [2].

Morbus Cushing

Eine Schwangerschaft ist bei Patientinnen mit floridem Morbus Cushing aufgrund des Einflusses des Hyperkortisolismus auf die Gonadenachse selten [33]. Die Fertilität bei remittierender Erkrankung scheint dagegen derjenigen der weiblichen Normalbevölkerung zu entsprechen [34]. Eine Schwangerschaft bei aktivem Cushing-Syndrom ist laut einer systematischen Übersicht zwischen 1952 und 2015 publizierter Fälle von 263 Schwangerschaften häufiger mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Präeklampsie, Fehlgeburten der Mutter, aber auch mit Gesundheitsproblemen der Neugeborenen assoziiert [33]. Daher ist während der aktiven Erkrankung von einer Schwangerschaft abzuraten [33].

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein neu aufgetretenes Cushing-Syndrom oder ein Rezidiv ist während der Schwangerschaft schwierig, nicht zuletzt weil Symptome wie Gewichtszunahme, Glukoseintoleranz, Hypertonie, Striae und Stimmungsschwankungen schwangerschaftsassoziert auftreten können. Physiologisch steigt die Ausscheidung von freiem Kortisol im 24-Stunden-Urin (UFC) im 1. und 2. Trimenon um das 2- bis 3-Fache an [35], ebenso ist die Kortisol-suppression im Dexamethason-Hemmtest in diesem Zeitraum abgeschwächt [36]. Da die Kortisol-tagesrhythmik in der Schwangerschaft (allerdings mit höheren abendlichen Werten) erhalten bleibt, bietet sich als Alternative die Bestimmung des Kortisols im Speichel oder des mitternächtlichen Serumkortisols an. Bei der Messung des UFC [37] ist erst ein Wert über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze krankheitsrelevant. Die Therapie des Morbus Cushing während der Schwangerschaft hängt insbesondere von der Krankheitsaktivität ab, die von einem leichten Hyperkortisolismus bis hin zu einer aggressiven Erkrankung reichen kann. Eine transsphenoidale Operation in der Schwangerschaft ist abhängig vom bildgebenden Befund und der Vorgeschichte/Voroperationen zu überlegen [38]. Zur medikamentösen Therapie des Morbus Cushing in der Schwangerschaft liegen Einzelberichte vor allem zum Einsatz von Metyrapon vor [39]. Vor dem Hintergrund einer begrenzten Wirksamkeit bei nichtschwangeren Patientinnen [40,41] kann ein Therapieversuch mit dem Dopaminagonisten Cabergolin sinnvoll sein [42,43]. Auch die bilaterale Adrenalectomie kann als Ultima Ratio bei aggressivem, unkontrolliertem Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft eine Behandlungsoption darstellen [38,39,44]. In einer retrospektiven Analyse von 136 schwangeren Patientinnen mit Cushing-Syndrom wurde bei 31 Patientinnen eine uni- oder bilaterale Adrenalectomie durchgeführt; die Rate an Lebendgeburten betrug 87% [38].

Lymphozytäre Hypophysitis

Die lymphozytäre Hypophysitis ist eine seltene, autoimmun vermittelte Erkrankung, die mit einer Infiltration der Hypophyse mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen einhergeht [45]. In den frühen Publikationen wurde eine lymphozytäre Hypophysitis überwiegend bei jungen Frauen während oder nach der Schwangerschaft beschrieben. Inzwischen legt die Datenlage nahe, dass es sich hierbei möglicherweise um eine Publikationsverzerrung handelt, da eine Assoziation der lymphozytären Hypophysitis zur Schwangerschaft eine markante Symptomkonstellation darstellt [46]. Sie ist häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. In der Schwangerschaft tritt die lymphozytäre Hypophysitis überwiegend im 3. Trimester auf (für eine Übersicht siehe Honegger und Giese [46]). Erste Symptome und Bildgebung sind oft unspezifisch. Richtungsweisende klinische Symptome sind ein zentraler Diabetes insipidus und Ausfälle der Hypophysenvorderlappenachsen in ungewöhnlicher Reihenfolge z.B. beginnend mit der kortikotrophen Hormonachse. In der Bildgebung sind ein verplumpter Hypophysenstiel, der Verlust des in der T1-Wichtung im MRT charakteristisch hellen Hypophysenhinterlappens („bright spot“) und eine homogen, zeltförmig vergrößerte Hypophyse mit intaktem, nicht aufgeweiteten Sellaboden diagnostisch wegweisend [46,47]. Die Bestimmung von Hypophysenautoantikörpern hat bisher keinen diagnostischen Stellenwert. Als Therapie kommt zusätzlich zur adäquaten Hormonersatztherapie bei einem Masseneffekt mit Sehstörungen und Chiasmasyndrom eine Glukokortikoidstherapie in Betracht [48]. Diese ist jedoch mit einer hohen Rezidivrate assoziiert und nach aktueller Studienlage von eingeschränkter Effektivität [49]. Gelegentlich kann auch in der Schwangerschaft eine Operation erwogen werden, insbesondere bei progressiven Seh- oder Gesichtsfeldeinschränkungen, wenn eine Glukokortikoidtherapie keinen Effekt hatte [38]. Bei milden Symptomen sollten die Therapien bis zum Zeitpunkt nach der Geburt aufgeschoben werden [46].

Hypophysenapoplex

Unter einem Hypophysenapoplex versteht man die akute Einblutung oder Infarzierung eines vorbestehenden Hypophysenadenoms [50]. Bei mehr als 80% der Fälle liegt ein Makroadenom vor. Typische Symptome sind starke Kopfschmerzen („thunderclap headache“), Sehstörungen, Doppelbilder und Bewusstseinsstörungen; Symptome einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz können hinzukommen. Auch klinisch weniger eindrückliche Verläufe kommen vor. Als Risikofaktoren für einen Hypophysenapoplex gelten kardiovaskuläre und andere größere chirurgische Eingriffe, darüber hinaus Hormonbehandlungen, endokrine Tests oder die Einnahme von Antikoagulantien [51]. Auch die Schwangerschaft gilt wegen der Hypertrophie laktotroper Zellen und Zunahme des normalen Hypophysenvolumens als ein Risikofaktor für einen Hypophysenapoplex [52]. Als Ursachen des Hypophysenapoplexes selbst werden Tumorwachstum über die Grenzen der Gefäßversorgung hinaus und veränderte Perfusionscharakteristika der hormonell stimulierten Hypophyse diskutiert [50]. Liegen klinisch nur Kopfschmerzen und/oder hormonelle Insuffizienzen vor, wird in der Schwangerschaft meist eine abwartende Haltung mit adäquater Substitution der ausgefallenen Hormonachsen und, bei Vorliegen eines eingebluteten Prolaktinoms, die

► **Tab. 2** Referenzbereiche gebräuchlicher Testbestecke für fT4 von 5 Anbietern [59].

	fT4 in pmol/l					
	1. Trimenon		2. Trimenon		3. Trimenon	
Perzentile	2,5	97,5	2,5	97,5	2,5	97,5
Architect (8 Studien)	11,1	18,5	9,8	16,3	8,6	14,6
Beckman (4 Studien)	7,6	14,7	6,0	12,5	5,3	11,6
Centaur (6 Studien)	11,8	19,4	10,6	17,6	9,2	16,7
Immolute (5 Studien)	11,0	18,0	10,3	17,4		
Roche (7 Studien)	12,2	20,4	9,8	15,9	9,0	15,9

fT4: freies Thyroxin

Gabe eines Dopaminagonisten empfohlen [52]. Bei neuroophthalmologischen Symptomen aufgrund einer symptomatischen, großen Raumforderung sollte eine primär neurochirurgische Therapie diskutiert werden. Vom Hypophysenapoplex muss das Sheehan-Syndrom, eine akute ischämische Nekrose des Hypophysenvorderlappens, bedingt durch einen großen Blutverlust mit hypovolämischem Schock während der Geburt, abgegrenzt werden [53].

Hypophyseninsuffizienz

Funktionsstörungen der Hypophyse können aus verschiedensten Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse resultieren. Dazu zählen neben Hormonausfällen aufgrund von Hypophysenadenomen u. a. Infektionen, Strahlentherapie, Hypophysitis, Hypophysenapoplex oder Metastasen [54]. Endokrinologische Störungen können durch den Ausfall einzelner hypophysärer Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens (thyreotrope, gonadotrope, somatotrope und/oder kortikotrope Insuffizienz), des Hinterlappens (Diabetes insipidus) oder eine komplette Hypophyseninsuffizienz gekennzeichnet sein. Die Hypophyseninsuffizienz geht dabei mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen einher, z. B. für Abort, Anämie, schwangerschaftsassoziierter Hypertonie, Plazentaablösung, Frühgeburtlichkeit und postpartale Blutungen [55–57].

Die folgenden Abschnitte beinhalten Hinweise zur endokrinologischen Diagnostik und Therapie von spezifischen Ausfällen von Funktionen des Hypophysenvorder- und -hinterlappens bei einer Schwangerschaft, einschließlich des Oxytocinmangels. Das Management von Schwangeren mit kompletter Hypophyseninsuffizienz orientiert sich an den jeweils betroffenen Partialinsuffizienzen.

Sekundäre Hypothyreose

Aufgrund des starken Anstiegs von humanem Choriongonadotropin (hCG) im Laufe der Schwangerschaft mit Bindung auch an den TSH-Rezeptor wird physiologisch häufig ein Abfall von TSH beobachtet [58]. Jedoch orientiert sich die Schilddrüsenhormon-Substitution bei sekundärer Hypothyreose (thyreotrope Insuffizienz) ohnehin am freien Thyroxin (fT4). Vorsicht ist bei der Beurteilung der fT4-Werte in der Schwangerschaft geboten, da die Bestimmung mit gängigen Immunoassays durch die erheblichen Verän-

derungen von Eiweißen und Hormonen in der Schwangerschaft störanfällig ist [58]. Es gelten für fT4 schwangerschaftsspezifische Normbereiche [59] (► **Tab. 2**). Angestrebt werden Werte im oberen Normbereich. Alternativ besteht die Möglichkeit, ab der 16. Schwangerschaftswoche das methodisch weniger störanfällige Gesamtthyroxin mit einem um 50% in der Schwangerschaft heraufgesetzten Normbereich zu messen [4].

L-Thyroxin muss aufgrund des Bindungsglobulin-Anstiegs häufig um bis zu 50% höher dosiert werden als vor der Schwangerschaft [60,61]. Andererseits ist der Einfluss der Stimulation der Schilddrüse durch hCG quantitativ nicht abschätzbar, sodass gelegentlich L-Thyroxin umgekehrt reduziert werden muss [60,61].

Die Mutter stellt mindestens bis zur 12. Schwangerschaftswoche die einzige Quelle für Schilddrüsenhormone dar. Studien legen nahe, dass eine Hypothyroxinämie der Mutter mit kognitiven Einbußen des Kindes verbunden sein kann [62]. Die Schilddrüsenstoffwechsellage sollte daher bei sekundärer Hypothyreose während der Schwangerschaft alle 4 Wochen kontrolliert werden.

Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Hypoglykämie, hypophysäre Funktionsausfälle und lokale Symptome einer hypophysären Raumforderung sollten auch den Verdacht auf die Manifestation einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz (kortikotrope Insuffizienz) lenken [63]. Kortisolwerte im Serum sind während der Schwangerschaft aufgrund einer massiven Zunahme der Bindungsglobuline schwer zu interpretieren und damit von begrenztem Wert für die Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz. Morgendliche Speichelkortisolwerte dagegen unterscheiden sich über alle Trimenen der Schwangerschaft hinweg nicht signifikant von denjenigen gesunder nicht schwangerer Frauen [64]. Die Bestimmung des morgendlichen Speichelkortisols bevorzugt in einer Stresssituation (z. B. „kalte Dusche“) erlaubt somit ein initiales Screening bez. einer Nebennierenrindeninsuffizienz [65,66]. Bei den Stimulationstests liegt die beste Datenlage für den 250-µg-ACTH-Test vor. Hier sind die Kortisolgrenzwerte im Serum im 2. und 3. Trimenon um 60–80% höher als bei Nichtschwangeren [67]. Bei einem Spitzen-Kortisolwert > 30 µg/dl (828 nmol/l) gilt eine Nebennierenrindeninsuffizienz als ausgeschlossen [63]. Der niedrig dosierte 1-µg-ACTH-Test erlaubt bei einem Grenzwert von 18–20 µg/dl (497–553 nmol/l) bei der Mehrheit der Patientinnen eine korrekte Diagnose, ein Wert

über 30 µg/dl (828 nmol/l) schließt wiederum mit hoher Sicherheit eine Nebennierenrindeninsuffizienz aus [68]. Der Insulin-Hypoglykämie- und der Metopirontest sind in der Schwangerschaft kontraindiziert [69].

Wichtig sind die adäquate Kortikoids substitution und ein sorgfältiges Monitoring bezüglich einer Übersubstitution. Die übliche Substitutionsdosis muss im 1. und 2. Trimenon meist nicht erhöht werden, gelegentlich im 3. Trimenon wegen des Bindungsglobulin-Anstiegs [63]. Essenziell ist die Schulung der werdenden Mutter in Bezug auf Zeichen einer Nebennierenkrise, zudem die Verschreibung einer Notfallmedikation, Aushändigung eines Notfallausweises und schriftliche Information der entbindenden Ärzte. Bei der Entbindung sollten 50 mg Hydrokortison als Bolus verabreicht werden, dann kontinuierlich 100 bis 200 mg/24 Stunden oder 50 mg alle 6 Stunden [63]. Die Dosis wird innerhalb von 1–2 Tagen nach Entbindung auf die normale Substitutionsdosis reduziert. Aus medizinischer Sicht besteht in der Regel kein Grund, bei diesen Patientinnen eine Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung zu bevorzugen. Postpartal muss das Kind auf Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz beobachtet werden.

Wachstumshormonmangel

Bei Patientinnen mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz einschließlich Wachstumshormonmangel müssen häufig Verfahren zur assistierten Schwangerschaftseinleitung angewendet werden [70]. Es gibt Hinweise, dass die Substitution mit Wachstumshormon dabei die Konzeptionswahrscheinlichkeit verbessern kann. Bei bestätigter Schwangerschaft kann die Substitution in der Regel beendet werden [70]. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die Wachstumshormonsubstitution während der Schwangerschaft nicht notwendig ist [71]. Eine alternative Strategie zum sofortigen, vollständigen Absetzen beinhaltet die Weiterführung der Wachstumshormonsubstitution mit Nachahmung der physiologischen Gegebenheiten. In diesem Fall wird die Substitutionsdosis im 2. Trimenon zunächst reduziert, und erst im 3. Trimenon parallel zur Zunahme der plazentaren Wachstumshormonsekretion vollständig abgesetzt [70].

Diabetes insipidus

Der transiente Diabetes insipidus während der Schwangerschaft beruht vor allem auf der bis zum späten 2. bzw. frühen 3. Trimenon zunehmenden plazentaren Vasopressinase-Aktivität mit verstärktem Abbau von Vasopressin [72]. Wegen der höheren Plazentamasse ist das Risiko bei Mehrfachschwangerschaften erhöht. Berichtet wurde zudem ein Zusammenhang mit Präeklampsie [73].

Seltener ist die Exazerbation oder Demaskierung eines vorbestehenden zentralen Diabetes insipidus [74]. In diesem Fall treten Symptome bereits vor dem Peak der Vasopressinase-Aktivität auf. Patienten mit Hypophysenerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko eines Diabetes insipidus verbunden sind, sowie Patienten mit einem vorbestehendem Diabetes insipidus sollten auf die physiologisch zu erwartenden Änderungen aufmerksam gemacht und zur regelmäßigen Kontrolle von Trinkmenge und Ausscheidung aufgefordert werden. Diagnostisch steht die Messung der Serum-/Urin osmolalität sowie des Natriums im Vordergrund. Ein Durstversuch sollte in der Schwangerschaft wegen der Gefahr

der Hypernatriämie und Dehydratation nicht durchgeführt werden. Der Vasopressinmangel muss nicht mit einem Mangel an Oxytocin einhergehen [75, 76].

Die Therapie besteht in der Gabe des Vasopressin-V₂-Rezeptoragonisten Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP) meist abends intranasal, wobei die Dosis in der Regel höher ist als bei nicht schwangeren Patientinnen [77]. Nach der Geburt kann DDAVP bei transientem Diabetes insipidus innerhalb von Tagen bis Wochen abgesetzt werden, bei vorbestehender Erkrankung wird die Dosis wieder auf die Dosis vor der Schwangerschaft reduziert. Unter DDAVP wurden einer systematischen Übersicht mit 53 eingeschlossenen Fällen zufolge keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet [78]. Auch zeigte sich kein Hinweis auf nachteilige Wirkungen für Mutter und Kind bei Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit. Die Menge an DDAVP, die über die Muttermilch an das Kind abgegeben werden kann, ist zu gering, um die Diurese des Kindes zu beeinflussen.

Oxytocinmangel

Eine kürzlich publizierte Studie suggeriert, dass Patienten mit einem zentralen Diabetes insipidus niedrigere Oxytocinspiegel haben als Kontrollen und dass dies assoziiert sein könnte mit einer verminderten Empathiefähigkeit [79]. Dies wurde jedoch nur in einer relativ kleinen, gemischt männlich und weiblichen Population untersucht und nie bei schwangeren Patientinnen.

Die Rolle von Oxytocin für die Geburtseinleitung bei Patientinnen mit Hypophyseninsuffizienz ist kontrovers und die Literatur und die Erfahrung diesbezüglich sind leider sehr eingeschränkt. Mäuse mit Oxytocinmangel zeigen einen normalen, spontanen Geburtsvorgang auf [80]. Bei Menschen weisen die meisten Fallberichte und Fallserien ebenfalls darauf hin, dass auch bei kompletter Hypophyseninsuffizienz eine normale Spontangeburt möglich ist [55, 81], möglicherweise da uterines Oxytocin den Geburtsvorgang einleitet.

Fertilität bei Hypophysenerkrankungen

Viele Paare mit hypophysären Erkrankungen können sich durch sorgfältige Planung und ärztliche Unterstützung vor der Schwangerschaft ihren Kinderwunsch erfüllen [82]. Bei rund der Hälfte der Betroffenen tritt eine spontane Schwangerschaft ein.

Bevor eine assistierte Reproduktion initiiert wird, sollte daher zunächst die spontane Entwicklung abgewartet werden. Selbst bei einem kleinen Hodenvolumen unter 3 ml und einer Spermienzahl von weniger als 10 Millionen/ml kann bei diesem Patientenkollektiv eine Fertilität bestehen [83]. Im Rahmen der Fertilitätstherapie werden Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus in der Regel Gonadotropine verabreicht, d. h. hCG und rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (rFSH) (► **Tab. 3**). Eine pulsatile GnRH-Therapie ist bei hypothalamischen Veränderungen prinzipiell denkbar. In der Regel sollte 6 Monate nach Therapiebeginn das erste Spermogramm durchgeführt werden, bei Patienten, die ihren Hypogonadismus nach der Pubertät erworben haben, evtl. bereits nach 4 Monaten. Eine erste Stimulation früh nach der Pubertät erlaubt wahrscheinlich eine wesentliche schnellere Spermienreife zum Zeitpunkt des Kinderwunsches.

Bei den meisten Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus lässt sich mit Gonadotropinen eine Ovulation erzielen. Lutei-

► **Tab. 3** Gonadotropin-Substitutionstherapie zur Induktion der Spermatogenese und Erhalt der Androgenisierung beim Mann [88, 89].

Substanz	Applikation	Dosierung
humanes Choriongonadotropin (hCG), z. B. Brevactid®	s. c. oder i. m.	1500 IU, 2- bis 3-mal wöchentlich (bei präpubertären Patienten in den ersten Monaten höhere Dosierung) Nach 2 Monaten bis zu einem mittleren Testosteronspiegel titrieren, ohne dass Östradiol deutlich gesteigert wird.
hochgereinigtes oder rekombinantes FSH (z. B. Puregon®, Gonal®)	s. c. oder i. m.	150 IU, 3-mal wöchentlich, in der Regel erst nach 3- bis 6-monatiger Vortherapie mit hCG

FSH: follikelstimulierendes Hormon, hCG: humanes Choriongonadotropin

nisierendes Hormon (LH) bietet sich zur Unterstützung der FSH-induzierten Follikelreifung als Alternative zu hCG an [84, 85]. Ein Wachstumshormonmangel kann den Stimulationserfolg beeinträchtigen [1, 86]. Ist bei der Patientin auch die somatotrope Partialfunktion beeinträchtigt, kann die Substitution mit Wachstumshormon die Konzeptionswahrscheinlichkeit möglicherweise erhöhen [87]. Wichtig für den Therapieerfolg ist die Betreuung der Männer/Frauen durch einen erfahrenen und mit der Problematik vertrauten Endokrinologen/Andrologen bzw. Gynäkologen.

Schlussfolgerungen

- Bei kleinen Hypophysentumoren ist in der Schwangerschaft eine Beobachtung mit engmaschiger Verlaufskontrolle gerechtfertigt, antisekretorische Medikamente sind dabei abzusetzen. Bei großen bzw. symptomatisch wachsenden Tumoren und/oder Tumoren mit hoher Krankheitsaktivität ist eine individuell zugeschnittene Therapie mit Einsatz neurochirurgischer und/oder medikamentöser Maßnahmen erforderlich.
- Die dopaminagonistische Therapie des Prolaktinoms sollte bei bestätigter Schwangerschaft unterbrochen werden. Mikroprolaktinome nehmen nach Absetzen dieser Therapie äußerst selten signifikant an Größe zu, bei Makroprolaktinomen kann ein symptomatisches Tumorwachstum auftreten. In diesem Fall kann der Dopaminagonist wieder gegeben werden, bei einem primär großen Tumor mit deutlich erhöhtem Wachstumsrisiko ggf. auch von Beginn an.
- Bei Schwangeren mit sekundärer Hypothyreose orientiert sich die Substitution mit L-Thyroxin am Schilddrüsenhormonverlauf (fT4) während der normalen Schwangerschaft.
- Die Dosis einer Hydrokortison-Substitutionstherapie ist bei Patientinnen mit Nebennierenrindeninsuffizienz gelegentlich in der 2. Schwangerschaftshälfte zu steigern.
- Die Substitution mit Wachstumshormon kann bei Patientinnen mit Wachstumshormonmangel während der Schwangerschaft in der Regel pausiert werden.
- Bei Diabetes insipidus in der Schwangerschaft ist eine Therapie mit DDAVP indiziert. Je nach Genese des Diabetes insipidus kann DDAVP nach der Schwangerschaft schrittweise abgesetzt oder auf die Dosis vor der Schwangerschaft reduziert werden.

Danksagung

Bei der Anfertigung des Manuskripts wurden die Autoren von Dr. Joachim Sauer unterstützt, ermöglicht durch eine nicht zweckgebundene Zuwendung der Ipsen Pharma GmbH.

Interessenkonflikt

AL hat Honorare von Ipsen, Pfizer, Novartis, Merck, Eli Lilly, Sandoz und Novo Nordisk für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit erhalten. MCC hat an AdBoards von Ipsen und Novartis teilgenommen sowie Reisekosten und Kongressbesuche von Ipsen und Novartis erhalten. IKA und SP haben Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit sowie Reisekosten von Ipsen, Novartis und Pfizer erhalten. MD hat Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit von Ipsen, Pfizer, Novartis, Sandoz und Shire erhalten. RF hat Reisekosten und Kongressbesuche finanziert bzw. Honorare für Vorträge erhalten von Ipsen, Novartis, Sanofi und Shire. JF hat an AdBoards von Ipsen, Novartis und Bristol-Myers Squibb teilgenommen. JS hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten sowie Reisekosten von Ipsen, Novartis und Pfizer erhalten und an Studien von Ipsen, Novartis, Pfizer und Chiasma teilgenommen. GS hat Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit sowie Reisekosten von Ipsen, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sandoz und Shire erhalten.

Literatur

- [1] Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K et al. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 453–475
- [2] Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. Pregnancy and acromegaly. *Pituitary* 2017; 20: 179–184
- [3] Glezer A, Jallad RS, Machado MC et al. Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2016; 41: 341–350
- [4] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315–389
- [5] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–288
- [6] Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R205–R213
- [7] Lebbe M, Hubinont C, Bernard P et al. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 236–242
- [8] Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 (Suppl. A): S38–S44

- [9] Almalki MH, Ur E, Johnson M et al. Management of prolactinomas during pregnancy – a survey of four Canadian provinces. *Clin Invest Med* 2012; 35: E96–E104
- [10] Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 146
- [11] Almalki MH, Alzahrani S, Alshahrani F et al. Managing Prolactinomas during Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 85
- [12] Schlechte J, Dolan K, Sherman B et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 412–418
- [13] Lambert K, Rees K, Seed PT et al. Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 185–194
- [14] Galland F, Vantighem MC, Cazabat L et al. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76: 191–200
- [15] Araujo PB, Vieira Neto L, Gadelha MR. Pituitary tumor management in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 181–197
- [16] Greenman Y, Cooper O, Yaish I et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 63–72
- [17] Chanson P, Raverot G, Castinetti F et al. Management of clinically nonfunctioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76: 239–247
- [18] Lusic EA, Scheithauer BW, Yachnis AT et al. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery* 2012; 71: 951–961
- [19] Moscovici S, Fraifeld S, Cohen JE et al. Parasellar meningiomas in pregnancy: surgical results and visual outcomes. *World Neurosurg* 2014; 82: e503–e512
- [20] Laviv Y, Bayoumi A, Mahadevan A et al. Meningiomas in pregnancy: timing of surgery and clinical outcomes as observed in 104 cases and establishment of a best management strategy. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 1521–1529
- [21] Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966–977
- [22] Thorner MO, Frohman LA, Leong DA et al. Extrahypothalamic growth-hormone-releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 846–849
- [23] Fleseriu M. Medical treatment of acromegaly in pregnancy, highlights on new reports. *Endocrine* 2015; 49: 577–579
- [24] Caron P, Broussaud S, Bertherat J et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4680–4687
- [25] Katznelson L, Laws ER jr., Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–3951
- [26] Caron P. Acromegaly and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72: 282–286
- [27] Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 896–907
- [28] Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP et al. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3374–3377
- [29] van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine* 2015; 49: 769–773
- [30] Novartis Pharma GmbH. Sandostatin® LAR®-Fachinformation. Stand: Februar 2018
- [31] Pfizer Pharma GmbH. Somavert® Fachinformation. Stand August 2018
- [32] Ipsen Pharma GmbH. Somatuline® Fachinformation. Stand Februar 2015
- [33] Caimari F, Valassi E, Garbayo P et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine* 2017; 55: 555–563
- [34] Caimari F, Corcoy R, Webb SM. Cushing's disease: major difficulties in diagnosis and management during pregnancy. *Minerva Endocrinol* 2018; 43: 435–445. doi:10.23736/S0391-1977.18.02803-1
- [35] Carr BR, Parker CR jr., Madden JD et al. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 416–422
- [36] Odagiri E, Ishiwatari N, Abe Y et al. Hypercortisolism and the resistance to dexamethasone suppression during gestation. *Endocrinol Jpn* 1988; 35: 685–690
- [37] Viardot A, Huber P, Puder JJ et al. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5730–5736
- [38] Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3077–3083
- [39] Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MC. Management of endocrine disease: management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: R85–R91
- [40] Burman P, Eden-Engstrom B, Ekman B et al. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 17–24
- [41] Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 223–230
- [42] Nakhleh A, Saiegh L, Reut M et al. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *Hormones (Athens)* 2016; 15: 453–458
- [43] Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 485–487
- [44] Reincke M, Ritzel K, Osswald A et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: M23–M32
- [45] Chrisolidou A, Boudina M, Karavitaki N et al. Pituitary disorders in pregnancy. *Hormones (Athens)* 2015; 14: 70–80
- [46] Honegger J, Giese S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome? *Minerva Endocrinol* 2018; 43: 465–475
- [47] Faje A, Tritos NA, Swearingen B, Klibanski A. Neuroendocrine Disorders: pituitary Imaging. In: Masdeu JC, González RG, eds. *Handbook of clinical Neurology, Neuroimaging, Part II*. Amsterdam, Niederlande: Elsevier; 2016: 873–885
- [48] Broekman M, Goedee SH, Nieuwlaet WA et al. Corticosteroid treatment buys time in case of a newly diagnosed hypophysitis with visual deterioration. *BMJ Case Rep* 2013. doi:10.1136/bcr-2013-010035
- [49] Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3460–3469
- [50] Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm. *J Neurosurg* 2015; 122: 1444–1449
- [51] Grzywotz A, Kleist B, Moller LC et al. Pituitary apoplexy – A single center retrospective study from the neurosurgical perspective and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 163: 39–45
- [52] Grand'Maison S, Weber F, Bedard MJ et al. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. *Obstet Med* 2015; 8: 177–183
- [53] Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS et al. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16092
- [54] Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J* 2006; 82: 259–266

- [55] Kubler K, Klingmuller D, Gembruch U et al. High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism. *J Perinatol* 2009; 29: 89–95
- [56] Overton CE, Davis CJ, West C et al. High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod* 2002; 17: 1464–1467
- [57] Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108–112
- [58] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125
- [59] McNeil AR, Stanford PE. Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. *Clin Biochem Rev* 2015; 36: 109–126
- [60] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241–249
- [61] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125
- [62] Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227–4234
- [63] Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775–799
- [64] Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z et al. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 774–778
- [65] Yuen KC, Chong LE, Koch CA. Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. *Endocrine* 2013; 44: 283–292
- [66] Langlois F, Lim DST, Fleseriu M. Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 184–192
- [67] Nolten WE, Lindheimer MD, Oparil S et al. Desoxycorticosterone in normal pregnancy. I. Sequential studies of the secretory patterns of desoxycorticosterone, aldosterone, and cortisol. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 414–420
- [68] McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN et al. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 669–673
- [69] Schulte HM, Weisner D, Allolio B. The corticotrophin releasing hormone test in late pregnancy: lack of adrenocorticotrophin and cortisol response. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 99–106
- [70] Vila G, Akerblad AC, Mattsson AF et al. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. *Fertil Steril* 2015; 104: 1210–1217.e1
- [71] Curran AJ, Peacey SR, Shalet SM. Is maternal growth hormone essential for a normal pregnancy? *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 54–58
- [72] Davison JM, Sheills EA, Philips PR et al. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol* 1993; 264: F348–F353
- [73] Katz VL, Bowes WA jr. Transient diabetes insipidus and preeclampsia. *South Med J* 1987; 80: 524–525
- [74] Bellastella A, Bizzarro A, Colella C et al. Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 471–483
- [75] Sende P, Pantelakis N, Suzuki K et al. Plasma oxytocin determinations in pregnancy with diabetes insipidus. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 385–415
- [76] Cobo E, De Bernal M, Gaitan E. Low oxytocin secretion in diabetes insipidus associated with normal labor. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 861–866
- [77] Quigley J, Shelton C, Issa B et al. Diabetes insipidus in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2018; 20: 41–48
- [78] Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 450–455
- [79] Daughters K, Manstead ASR, Rees DA. Hypopituitarism is associated with lower oxytocin concentrations and reduced empathic ability. *Endocrine* 2017; 57: 166–174
- [80] Nishimori K, Young LJ, Guo Q et al. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 11699–11704
- [81] Shinar S, Many A, Maslovitz S. Questioning the role of pituitary oxytocin in parturition: spontaneous onset of labor in women with panhypopituitarism—a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197: 83–85
- [82] Rohayem J, Sinthofen N, Nieschlag E et al. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults. *Andrology* 2016; 4: 87–94
- [83] Liu PY, Baker HW, Jayadev V et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 801–808
- [84] Carone D, Caropreso C, Vitti A et al. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 996–1002
- [85] [Anonym]. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1507–1514
- [86] Milardi D, Giampietro A, Baldelli R et al. Fertility and hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 71–74
- [87] Drakopoulos P, Pluchino N, Bischof P et al. Effect of Growth Hormone on Endometrial Thickness and Fertility Outcome in the Treatment of Women with Panhypopituitarism: A Case Report. *J Reprod Med* 2016; 61: 78–82
- [88] Zitzmann M, Behre HM, Kliesch S. Gonadotropin treatment in male infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 10 (Sonderheft 1): 23–28
- [89] Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 73–88