

DFP Literaturstudium

Kleines 1x1 der Hypophysenmedizin –

Alltagswissen für den niedergelassenen Bereich

Teil 2: Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie und OP Indikationen bei Hypophysentumoren

Beiträge und Autor:innen

Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie

Assoc. Prof.ⁱⁿ Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Greisa Vila

Oberärztin an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

OP-Indikationen und OP-Verfahren bei Hypophysentumoren

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Matthias Millesi

Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, MedUni Wien

Lecture Board

Dr. Georg Engstler

Dr. René Zadnikar BSc

Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie

Assoc. Prof.ⁱⁿ Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Greisa Vila

Oberärztin an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

Die Hyperprolaktinämie gehört zu den häufigsten Zuweisungsgründen, sowohl in der Ambulanz als auch in der Privatordination; und wir wissen, dass Prolaktin ein Laborwert ist, der schnell Alarm auslöst. Dabei kann er in der Praxis sehr viele Ursachen haben – von völlig physiologisch bis klar therapiebedürftig.

Hormonell gesehen ist Prolaktin ein Sonderfall: Es wird kontinuierlich von den prolaktinproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und braucht kein stimulierendes Hormon. Der entscheidende Mechanismus ist die Hemmung, die kontinuierlich durch Dopamin erfolgt (Dopamin = Prolactin-Release-Inhibiting-Hormone). Fällt diese Bremse weg oder wird sie z. B. durch Stielprobleme abgeschwächt, steigt der Prolaktinspiegel oft schon allein dadurch an.

1. Prolaktin reagiert auf viele Faktoren

Für die Differenzialdiagnose ist entscheidend, dass Prolaktin von vielen Faktoren beeinflusst wird. Allen voran reagiert Prolaktin auf Stress: In

psychischen und physischen Stresssituationen wird es erhöht, um die Reproduktionsachse zu schwächen. Denn Überleben ist evolutionär gesehen wichtiger als Reproduktion. Dabei ist Stress im klinischen Sinn breit zu denken: psychischer Stress, körperlicher Stress, Sport oder Mangelernährung können allesamt das Prolaktin erhöhen.

Dazu kommen andere Hormone als Stimulatoren. Klassisch sind TRH, VIP und Estradiol. Auch die Wirkung verschiedener Medikamente ist in der Praxis sehr relevant, da viele Patient:innen Psychopharmaka und andere Arzneimittel einnehmen, die Prolaktin anheben können.

Und schließlich gibt es Erkrankungen als Ursachen, nach denen man aktiv suchen muss. Dazu gehören chronische Niereninsuffizienz (CNI), Leberzirrhose, Mangelernährung und Anorexie. Gerade bei der Niereninsuffizienz ist der Mechanismus logisch: Prolaktin wird renal eliminiert; bei eingeschränkter Nierenfunktion steigen die Spiegel entsprechend an. Genetische Ursachen, etwa inaktivierende Mutationen im Prolaktinrezeptor-Gen, sind sehr selten. Eine Übersicht der Ursachen der Hyperprolaktinämie finden Sie in Abb. 14.

Physiological

Pregnancy; breast or nipple stimulation; stress; sleep; coitus; exercise.

Pathological

Hypothalamic-pituitary stalk damage

Adenomas; craniopharyngioma; Rathke's cleft cyst; suprasellar pituitary mass extension; meningioma; dysgerminoma; hypothalamic or pituitary metastases; granulomatous disorders; infiltrations; pituitary and/or brain irradiation; intracranial hypotension; trauma (pituitary stalk section, sellar surgery, severe head injury).

Pituitary

Prolactinoma; acromegaly; macroadenoma (compressive); idiopathic; plurihormonal adenoma; lymphocytic hypophysitis; parasellar mass.

Non-pituitary disorders

Ectopic prolactin secretion; primary hypothyroidism; chronic renal failure; cirrhosis; pseudocyesis; epileptic seizures; malnutrition; anorexia nervosa; chest (neurogenic, chest wall trauma, piercings, surgery, herpes zoster).

Genetic

Inactivating mutation in the gene encoding prolactin receptor (PRLR).

Pharmacological

Dopamine receptor blockers

Phenothiazines (chlorpromazine, perphenazine); butyrophenones (haloperidol); thioxanthenes; metoclopramide; domperidone; alizapride.

Dopamine synthesis inhibitors

α -Methyldopa.

Catecholamine depleters

Reserpine.

Cholinergic agonists

Physostigmine.

Antihypertensives

Labetalol; reserpine; verapamil.

H₂ antihistamines

Cimetidine; ranitidine.

Oestrogens

Oral contraceptives (controversial, see discussion in text).

Anticonvulsants

Phenytoin.

Neuroleptics

Chlorpromazine; risperidone; promazine; promethazine; trifluoperazine; fluphenazine; butaperazine; perphenazine; thiethylperazine; thioridazine; haloperidol; pimozide; thiothixene; molindone.

Opiates and opiate agonists

Heroin; methadone; apomorphine; morphine.

Antidepressants

Tricyclic antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors.

Abb. 14: Die Ätiologie der Hyperprolaktinämie. Quelle:

Ist das Prolaktin nur mild erhöht (< 5 Mal upper limit of normal), empfehlen wir im aktuellen Konsensus-Statement eine erneute Kontrolle.¹ Wir folgen hier dem Prinzip „ein Wert ist kein Wert“, denn Prolaktin kann, wie erwähnt, auch kurzfristig durch Stress ansteigen. Zusätzlich zur Bestimmung des Prolaktinwerts kann eine PEG-Fällung sinnvoll sein. Als übergeordnetes Prinzip gilt: Ein leicht erhöhter Prolaktinwert ohne klinische Relevanz muss nicht automatisch behandelt werden.

2. Klinische Präsentation der Hyperprolaktinämie

Therapiert wird eine Hyperprolaktinämie ausschließlich dann, wenn sie symptomatisch ist – und das ist sie meist auf der gonadotropen Achse: Was evolutionsbiologisch als sinnvolle Stressreaktion gedacht ist (Reproduktion „abschalten“, wenn Überleben Priorität hat), wird in der Pathologie zum Kernproblem: Hypogonadismus mit allen Folgeerscheinungen ist das, was langfristig krank macht und was therapeutisch adressiert werden muss.

Geht die Hyperprolaktinämie mit einem Hypophysenadenom einher (insbesondere bei größeren Tumoren), kommen auch Beschwerden durch Masseffekte hinzu, wie etwa Kopfschmerzen und Sehstörungen. Diese Mechanismen wurden bereits im vorherigen Beitrag behandelt.

Liegt ausschließlich eine Hyperprolaktinämie vor, stehen die Folgen des Hypogonadismus im Vordergrund. Die klinischen Manifestationen sind dabei keineswegs trivial, sondern oft deutlich spürbar:

- Bei Frauen: klassisch das Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom
- Bei Männern: Potenzstörungen und Infertilität. Dazu kommen typische Konsequenzen eines Androgenmangels: Anämie, verminderte Energie, reduzierte Muskelmasse

Eine erektile Dysfunktion als isoliertes Symptom ist für sich genommen allerdings kein ausreichender Behandlungsgrund. Relevant wird die Situation vor allem dann, wenn sich als Konsequenz der Hyperprolaktinämie eine verminderte Testosteronkonzentration zeigt, also ein objektivierbarer Hypogonadismus, der behandelt werden sollte.

Insbesondere bei länger bestehender, auch nur moderater Hemmung der gonadotropen Achse

treten zusätzlich weitere Beschwerden in den Vordergrund:

- Depression, Angststörungen und eine reduzierte Lebensqualität. Auch hier steht weniger eine direkte Prolaktinwirkung im Zentrum, sondern der langfristige Sexualhormonmangel bzw. die chronische Dysregulation über Jahre.
- Osteopenie, Osteoporose und Wirbelkörperfrakturen. Ebenfalls typische Folgen eines längerfristigen Östrogen- oder Testosteronmangels.
- Langfristig können Adipositas, gestörte Glukosetoleranz und Hyperlipidämie auftreten.

Als zusätzliche Konsequenz der chronischen Achsenhemmung kann es je nach Ausgangslage zu Verschiebungen im Sexualhormonprofil kommen; wie etwa zu erhöhten Testosteronkonzentrationen bei Frauen.

3. Screening-Empfehlungen

Die Guidelines legen klar fest, welche Patient:innen gescreent werden sollten:

- Alle Patient:innen mit Hypophysenadenomen
- Alle Patient:innen mit nicht-physiologischer Galaktorrhoe
- Frauen mit Libidoverlust, Infertilität, Zyklusstörungen oder sekundärer Amenorrhoe
- Männer mit erektiler Dysfunktion oder hypogonadotropem Hypogonadismus

Bei diesen Patientenkollektiven ist eine Prolaktinbestimmung ausdrücklich indiziert. Hier sollte anschließend, falls das Prolaktin erhöht ist, die strukturierte Differenzialdiagnose der Hyperprolaktinämie erfolgen.

4. Diagnose-Algorithmus

Die Differenzialdiagnose ist mit Hilfe unseres Diagnose-Algorithmus aus den Guidelines sehr leicht herauszuarbeiten (Abb. 15). Die Klinik ist dabei das Wichtigste. Erst wenn klar ist, wie es den Patient:innen geht und welche Beschwerden vorliegen, lässt sich ein Prolaktinwert sinnvoll interpretieren und einordnen.

Daher als erstes sollte folgende Frage beantwortet werden: Hat die Patient:in Beschwerden und wenn ja: welche? Bei Hyperprolaktinämie sind sie häufig Ausdruck der Hemmung der gonadotropen Achse (Hypogonadismus, Zyklus-/Fertilitätsstörungen, Libidoverlust etc.). Diese Einordnung entscheidet, ob überhaupt ein

¹ Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter D, Marcus HJ, McCormack A, Molitch M, Muir CA, Neggers S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S.

Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2023 Dec;19(12):722-740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5. Epub 2023 Sep 5. Erratum in: Nat Rev Endocrinol. 2024 Jan;20(1):62. doi: 10.1038/s41574-023-00916-2. PMID: 37670148.

therapeutisch relevantes Problem vorliegt oder ob es sich um einen Laborbefund ohne klinische Konsequenz handelt.

Als zweites sollte die Prolaktin Bestimmung unbedingt wiederholt werden. War Prolaktin nur einmal erhöht oder zeigt sich die Erhöhung wiederholt? Gerade weil Prolaktin so stark auf Stress reagiert, kann ein einzelner Wert eine Momentaufnahme nach oder während einer Stresssituation sein. Deshalb gehört zur Abklärung immer die Wiederholungsmessung unter möglichst ruhigen Bedingungen. In unseren Empfehlungen findet sich auch der Hinweis, die Blutabnahme so zu gestalten, dass der Stress durch die Prozedur minimiert wird (z. B. über einen liegenden Zugang und eine zeitversetzte Abnahme), damit nicht die Blutabnahme selbst zum Stressfaktor wird.

Besonderes Augenmerk legen wir im Diagnose-Algorithmus auf das Makroprolaktin. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Prolaktin, das an IgG-Antikörper gebunden ist. Dieses gebundene Prolaktin ist klinisch nicht wirksam, kann aber in vielen Laborverfahren mitgemessen werden und dadurch scheinbar hohe Prolaktinwerte verursachen. Als praktische Konsequenz gilt daher: Bei erhöhten Prolaktinwerten sollte gezielt nach einer PEG-Fällung gefragt werden. Das Labor ermittelt dann den Ausgangswert und den Wert nach PEG-Fällung, der dem klinisch wirksamen Prolaktin entspricht. Damit lässt sich ein relevanter Anteil an sogenannten Hyperprolaktinämien als Mess- oder Interpretationsfolgen entlarven.

Wenn Prolaktin nach Wiederholung des Tests und nach Berücksichtigung des Makroprolaktins weiterhin erhöht ist, folgt die strukturierte Suche nach all jenen Ursachen, die in der Praxis am häufigsten auftreten. Hier ist wichtig zu erwähnen, dass physiologische Gründe typischerweise mit Erhöhungen bis etwa 200 ng/ml einhergehen können. Es gibt allerdings auch Patient:innen mit Prolaktinomen und niedrigeren Prolaktinwerten. Bei einer milden Hyperprolaktinämie ist es auch möglich, zwei bis drei Monate zuzuwarten und die Blutabnahme zu wiederholen, idealerweise in einer stressfreien Lebensphase der Patient:innen.

Zu den Ursachen einer Hyperprolaktinämie zählen:

- Der oben erwähnte Stress (psychisch/physisch; auch „Prozedurenstress“ rund um die Blutabnahme)
- Medikamente, insbesondere Antipsychotika (und weitere prolaktinsteigernde Substanzen)
- Hypothyreose
- Niereninsuffizienz
- Lebererkrankungen
- Schwangerschaft

Erst wenn diese Ursachen sorgfältig abgeklärt wurden und ausgeschlossen sind, ist der nächste Schritt sinnvoll, und zwar das Hypophysen-MRT. Danach brauchen wir Antworten auf folgende Fragen für die weitere Interpretation: Was zeigt das MRT und wie hoch ist das Prolaktin?

So ergeben sich wiederum typische Konstellationen:

- es zeigt sich ein Prolaktinom,
- ein Stalk-Effekt bei einem anderen Adenom (Prolaktin steigt sekundär durch verminderte Dopaminhemmung)
- oder es handelt sich um ko-sezernierende Adenome, also solche, die Wachstumshormon und Prolaktin gemeinsam sezernieren.

Mitzubedenken ist auch die Möglichkeit des Hook-Effekts: Bei sehr großen Makroprolaktinomen kann es in bestimmten Assays zu fälschlich niedrigen oder sogar normalen Prolaktinwerten kommen. Bei modernen Assays sehen wir das zwar seltener, komplett verschwunden ist dieses Phänomen jedoch noch nicht.

Die praktische Regel lautet deshalb: Was zählt, ist die Klinik. Bei einem Makroadenom und einer klinischen Konstellation, welche sehr gut zu einer ausgeprägten Prolaktinwirkung passt (z.B. hypogonadotroper Hypogonadismus oder sekundäre Amenorrhoe), sollte Prolaktin verdünnt gemessen werden, um einen Hook-Effekt sicher auszuschließen.

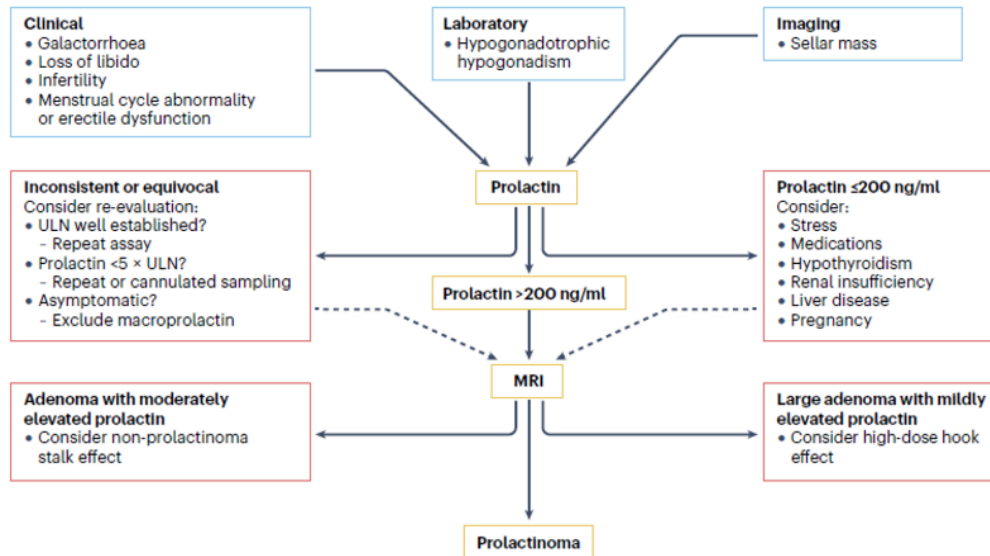


Abb. 15: Diagnose-Algorithmus bei Prolaktinom. Quelle: Petersenn S et al., Nat Rev Endocrinol, 2023

Thyroiditis. Der Prolaktinwert normalisiert sich nach Thyroxin-Substitution.

5. Prolaktinom

In der Differenzialdiagnose der Hyperprolaktinämie steht das Prolaktinom am Ende. Nicht, weil es unwichtig wäre, sondern weil zuvor viele andere häufige Faktoren einbezogen werden müssen. Bestätigt sich die Diagnose, ist eine zeitgerechte Behandlung entscheidend.

5.1. Epidemiologie

Prolaktinome machen mit rund 50 Prozent einen großen Anteil der Hypophysentumore aus. Wir unterscheiden zwischen Mikro- und Makroprolaktinomen: Erste haben einen Durchmesser kleiner zehn Millimeter, sind häufig und proliferieren selten. Sie werden eher bei Frauen diagnostiziert als bei Männern. Zweite zeichnen sich durch einen Durchmesser größer als zehn Millimeter aus und benötigen engmaschige Kontrollen. Sie treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen.

Bei jungen Frauen führt die Hyperprolaktinämie durch die Hemmung der gonadotropen Achse oft zu gravierenden Beschwerden, allen voran Zyklusstörungen. Dadurch werden Prolaktinome in

dieser Population häufig früher entdeckt. In den Altersgruppen ab 36 Jahren verschiebt sich das Bild, und Prolaktinome treten häufiger bei Männern auf (Abb. 16).

Bei Patient:innen, die vor ihrem 30. Lebensjahr an einem Prolaktinom erkranken, ist eine genetische Abklärung sinnvoll, da bestimmte Mutationen zu hormonproduzierenden Hypophysenadenomen prädisponieren können. Dasselbe gilt für Patient:innen mit Hypophysenadenomen in der Familienanamnese. Ein Routinescreening wird allerdings nicht empfohlen.

5.2. Makroadenome: selten aggressiv, aber klinisch relevant

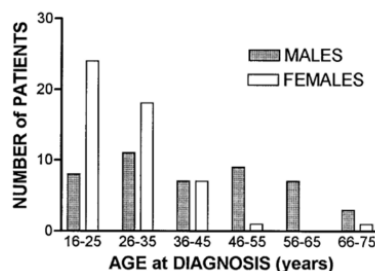
Prolaktinome gehören zu den wenigen Hypophysenadenomen, die in seltenen Fällen einen aggressiven Verlauf nehmen können. Daher ist gerade bei Makroadenomen besondere Vorsicht geboten und betroffene Patient:innen sollten an ein Zentrum verwiesen werden, um eine spezialisierte, strukturierte Versorgung zu gewährleisten (Abb. 17).

Gender-Unterschiede in der Epidemiologie der Prolaktinome

	Males	Females
Patients (no.)	45	51
Age at diagnosis (yr)	42 ± 2	28 ± 1 ^a
Basal PRL levels (ng/mL)	2789 ± 573	292 ± 74 ^a
Tumor diameter (mm)	26 ± 2	10 ± 1 ^a
Macroadenomas (%)		
All	40/45 (89)	15/51 (29) ^a
≤35 yr old	18/19 (95)	13/42 (31) ^a
Giant adenomas (%)	8/45 (18)	0/51 ^b
Invasive macroadenomas (%)	21/40 (52)	4/15 (27) ^a
BRC-resistant adenomas (%)	11/37 (30)	2/37 (5) ^b

^a $P < 0.001$.

^b $P < 0.01$.



>70% of giant prolactinomas are observed in males
(Almaki et al. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2020)

Delgrange et al. J Clin Endocrinol Metabol. 1998;82:7

Abb. 16: Mikroprolaktinome werden eher bei Frauen diagnostiziert als bei Männern – Makroprolaktinome treten bei Männern häufiger auf. Quelle: Delgrange et al. J Clin Endocrinol Metabol. 1998;82:7

Aggressive Hypophysenadenome – ESE Survey

	Aggressive pituitary tumour	Pituitary carcinoma	P-Value
Total (n)	125	40	
Age at diagnosis, mean (s.d.)	42.7 (16.2)	44.7 (15.1)	0.51
Gender (n=164)			0.82
Female (n=59)	44 (35.5%)	15 (37.5%)	
Male (n=105)	80 (64.5%)	25 (62.5%)	
Clinical subtype (n=165)			0.018
Clinically functioning (n=97)	72 (57.6%)	25 (62.5%)	
Initially silent becoming functional (n=17)	9 (7.2%)	8 (20.0%)	
Clinically non-functioning (n=51)	44 (35.2%)	7 (17.5%)	
Pathological subtype(s) at last surgery (n=165)			0.14
Corticotroph (n=75)	56 (44.8%)	19 (47.5%)	
Gonadotroph (n=6)	5 (4.0%)	1 (2.5%)	
Somatotroph (n=16)	14 (11.2%)	2 (5.0%)	
Immunonegative (n=24)	21 (16.8%)	3 (7.5%)	
Lactotroph (n=40)	25 (20.0%)	15 (37.5%)	
Thyrotroph (n=4)	4 (3.2%)	0 (0.0%)	

McCormack et al. Eur J Endocrinol 2018;178:265

Abb. 17: Bei Makroadenomen ist besondere Vorsicht geboten. Betroffene Patient:innen sollten an ein Zentrum verwiesen werden. Quelle: McCormack et al. Eur J Endocrinol 2018;178:265

5.3. Therapie

Nicht jede:r Patient:in benötigt automatisch eine Behandlung. Entscheidend bleibt die klinische Relevanz: Beschwerden, Achsenkonsequenzen, Tumorgroße, Verlauf und Risikokonstellationen.

Eine Behandlung ist angezeigt bei:

- Klinisch wirksamer Hyperprolaktinämie. Maßgeblich ist hier die gonadotrope Achsenhemmung (Hypogonadismus mit entsprechender Klinik)
- Kinderwunsch. Bei Kinderwunsch ist die Schwelle zur Therapie niedriger: Schon eine milde oder relative gonadotrope Insuffizienz kann die Fertilität beeinträchtigen
- Prolaktinom bzw. Hypophysenadenom

Als Standardtherapie gelten Dopaminagonisten, wobei Cabergolin im Vordergrund steht. Norprolac und Bromocriptin werden heute deutlich seltener eingesetzt, vor allem, weil sie häufiger eingenommen werden müssen und mehr Nebenwirkungen verursachen.

Bei jungen Patientinnen mit Mikroprolaktinom ohne Kinderwunsch kann es ausreichend sein, die gonadotrope Achse über eine Pille zu substituieren, ohne zwingend einen Dopaminagonisten zu geben. Denn manche Mikroadenome wachsen nicht relevant, und wenn weder Beschwerden noch Kinderwunsch bestehen, ist eine symptomorientierte Achsenstabilisierung oft der sinnvollere und schonendere Weg.

5.3.1. Nebenwirkungen

Dopaminagonisten bringen allerdings ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil mit. Zu den häufigsten gehören:

- Gastrointestinale Beschwerden
- Schwindel
- Müdigkeit
- Neuropsychiatrische Nebenwirkungen: Aggression, Gambling, Depression (diese kann auch erst Monate nach Therapiebeginn auftreten)

- Das Auftreten von Herzklappenveränderungen ist im Grunde nur im Kontext hochdosierter Langzeittherapie bei Morbus Parkinson bekannt; für Patient:innen mit Hypophysenadenomen gilt dies nicht in gleicher Weise als belegt

Eine spezielle Konstellation tritt bei Maroprolaktinomen auf: Schrumpft der Tumor unter Cabergolin sehr rasch, kann es in seltenen Fällen zu CSF-Rhinorrhoe, Apoplex oder Sehstörungen kommen. Das ist weniger eine klassische Arzneimittelnebenwirkung als eine Folge der raschen anatomischen Veränderung, wenn die Raumforderung abrupt kleiner wird. Die praktische Konsequenz daraus: „Start low, go slow“. Das ist die unbedingt notwendige Strategie. Die Verträglichkeit lässt sich durch eine späte Einnahme verbessern (abends, kurz vor dem Schlafen) und sehr niedrige Einstiegsdosen (z. B. eine halbe Tablette einmal wöchentlich).

5.4. Operation und Remissionsraten

Betrachtet man die Reihe an gravierenden Nebenwirkungen wundert es nicht, dass viele Patient:innen die Einnahme von Dopaminagonisten verweigern und Alternativen suchen. Gerade Patient:innen mit Nebenwirkungen durch Dopaminagonisten, oder Frauen mit akutem Kinderwunsch können, je nach Größe und Lokalisation des Mikroprolaktinoms von einer transssphenoidalen Operation profitieren

Für endoselläre Adenome werden sehr gute chirurgische Ergebnisse beschrieben: Die Remissionsrate liegt in dieser Konstellation bei etwa 85 Prozent. Anders ist die Situation bei Adenomen mit Kontakt zu kritischen Strukturen (z. B. im Bereich des Chiasmata): Dort sind vollständige Remissionen deutlich seltener, und ein Teil der Patient:innen benötigt weiterhin zusätzliche medikamentöse Therapie (Abb. 18 und 19).

Endoscopic transsphenoidal surgery of microprolactinomas: cure rate based on radiologic criteria

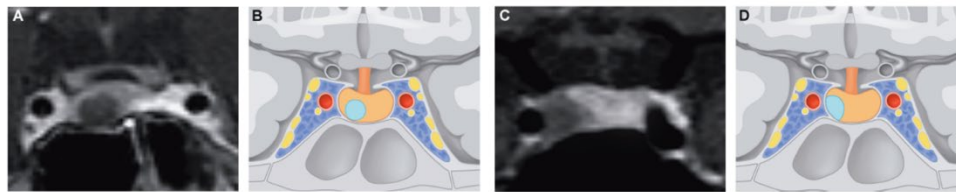


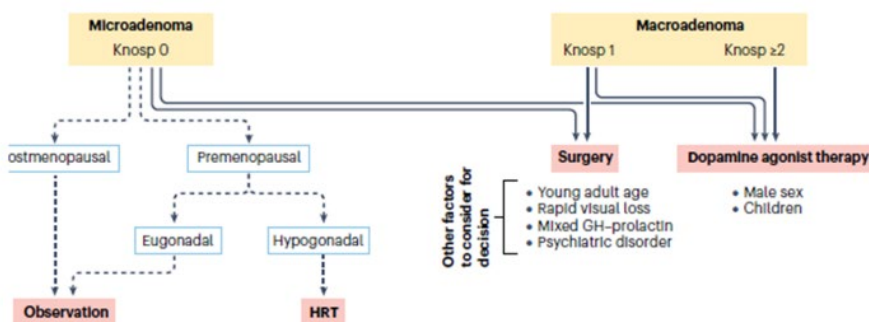
TABLE 2. Postoperative Results

	Group ENC			Group LAT			
	Mean (range)	Median (IQR)	%	Mean (range)	Median (IQR)	%	P
Number of patients	31		52	29		48	NS
Follow-up (yr)	2.7 (0.3-7.3)	1.9 (0.6-4.3)		3.5 (0.3-11.9)	2.5 (1.2-5)		NS
Remission	27		87	13		45	.01
PRL 1st day postoperative	9 (0.3-82)	5.1 (1.4-8)		15 (0.6-61)	7.4 (4.9-22.6)		NS
PRL last control	16 (0.3-148)	10.9 (6-14.8)		38 (0.6-214)	31 (8.1-57.1)		.02
MIB-1 (%)	4.8 (0-25.2)	2.8 (1.6-7.6)		4.1 (0-15.8)	3 (1.2-5.8)		NS

Micko et al. Neurosurgery. 2019 Oct 1;85(4):508-515.

Abb. 18: Bei endosellären Adenomen werden sehr gute chirurgische Ergebnisse beschrieben: Die Remissionsrate liegt bei rund 85 Prozent. Quelle: Micko et al. Neurosurgery. 2019 Oct 1;85(4):508-515.

First-line Behandlung der Prolaktinome



Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19(12):722-740

Abb. 19: Bei Adenomen mit Kontakt zu kritischen Strukturen sind vollständige Remissionen selten. Ein Teil der Patient:innen benötigt medikamentöse Therapie. Quelle: Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19(12):722-740

Dass die Operation als First-Line-Therapie bei ausgewählten Patient:innen in internationalen Empfehlungen auftaucht, spiegelt diese klinische Realität. Als Indikationen werden u.a. genannt:

- Junges Alter
- Sehstörungen
- Gemischte Adenome mit Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion
- Psychiatrische Erkrankungen (insbesondere, wenn Dopaminagonisten problematisch sind)

Weiters sinnvoll ist die Operation aus meiner Sicht bei Patientinnen Ende 30/Anfang 40 mit dringendem Kinderwunsch, die keine Zeit verlieren möchten und können.

Makroprolaktinom

Das Makroprolaktinom ist insgesamt selten, aber klinisch relevant, und sollte unbedingt in einem Zentrum betreut werden. Behandelt wird in der Regel mit Cabergolin. Die Dosis wird langsam bis zur Normoprolaktinämie gesteigert, und bei stabilem Verlauf anschließend sehr langsam reduziert. Unter guter Langzeittherapie kann das Makroadenom so deutlich schrumpfen, dass in Befunden gelegentlich sogar „Status post Hypophysenoperation“ vermutet wird, obwohl nie operiert wurde; schlicht, weil die Raumforderung kaum mehr sichtbar ist. Wichtig ist dabei die Grundregel, nie abrupt abzusetzen, da Rezidive möglich sind. Ein Absetzen muss gut geplant sein, und kann nur über eine sehr langsame, schrittweise Reduktion erfolgen, in manchen Fällen erst im höheren Alter und unter engmaschiger Kontrolle.

5.4.1. Kein MRT-Follow-up bei stabilem Prolaktin unter Therapie

Neue Daten zeigen, dass bei Patient:innen mit Makroprolaktinomen und normalen Prolaktinkonzentrationen unter Therapie ein engmaschiges MRT-Follow-up nicht erforderlich ist. Denn bleibt Prolaktin unter Therapie im Normbereich, zeigt sich im MRT typischerweise kein relevantes Wachstum.

6. Kinderwunsch und Schwangerschaft

Kinderwunsch und Schwangerschaft sind bei Hyperprolaktinämie und Prolaktinom eine Sondersituation. Hier geht es darum, Fertilität zu ermöglichen, eine Schwangerschaft möglichst risikoarm zu begleiten und gleichzeitig die Therapie so zu wählen, dass sie zur Lebenssituation passt. Ich möchte das anhand eines Fallbeispiels demonstrieren: Zu uns kam eine 35-jährige Patientin mit Kinderwunsch. Sie nahm Cabergolin über drei Jahre ein, kam aber mit der Familienplanung nicht voran und wünschte deshalb eine Operation, die aufgrund der Konstellation rasch durchgeführt wurde. Bereits vier Wochen postoperativ war der Schwangerschaftstest positiv. In den folgenden Jahren hatte die Patientin drei Schwangerschaften, zehn Jahre später besteht weiterhin Remission. Sie erscheint nicht mehr zur Kontrolle, da es ihr hervorragend geht.

6.1. Schwangerschaftsvorbereitung und Stillzeit

In der Schwangerschaftsvorbereitung ist das Ziel stets, Prolaktin mit Hilfe von Cabergolin zu senken, und anschließend die Dosis schrittweise zu reduzieren, um eine Schwangerschaft mit der

niedrigstmöglichen wirksamen Dosierung zu erreichen. Sobald eine Schwangerschaft eingetreten ist, gilt bei Mikroprolaktinomen: Cabergolin kann zu Beginn der Schwangerschaft gestoppt werden. Dafür gibt es in den Guidelines eine starke Empfehlung. Nach der Entbindung dürfen Patientinnen stillen. Eine MRT-Kontrolle wird dann sinnvollerweise erst nach Beendigung der Stillzeit durchgeführt (Abb. 20).

Die Grundlogik bei Prolaktinomen in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft ist folgende:

- Begleitung mit Cabergolin bis zur Konzeption, bei Schwangerschaft Cabergolin absetzen.
- Während der Schwangerschaft ist eine gute Betreuung im Zentrum zentral.
- Für Makroadenome gilt: Eine Weiterbehandlung mit Dopaminagonisten ist grundsätzlich auch während der Schwangerschaft möglich.
- Nur wenn es in der Schwangerschaft zu einer deutlichen Vergrößerung oder zu Massesepten kommt, muss man über eine Therapie oder (selten) eine Operation während der Schwangerschaft nachdenken. Bei guter Vorbehandlung ist das in der Regel nicht notwendig.
- Wird eine Patientin schwanger, ohne zuvor endokrinologisch betreut worden zu sein, ist eine rasche, strukturierte Einschätzung im Zentrum besonders wichtig.

Prolaktinome und Schwangerschaft

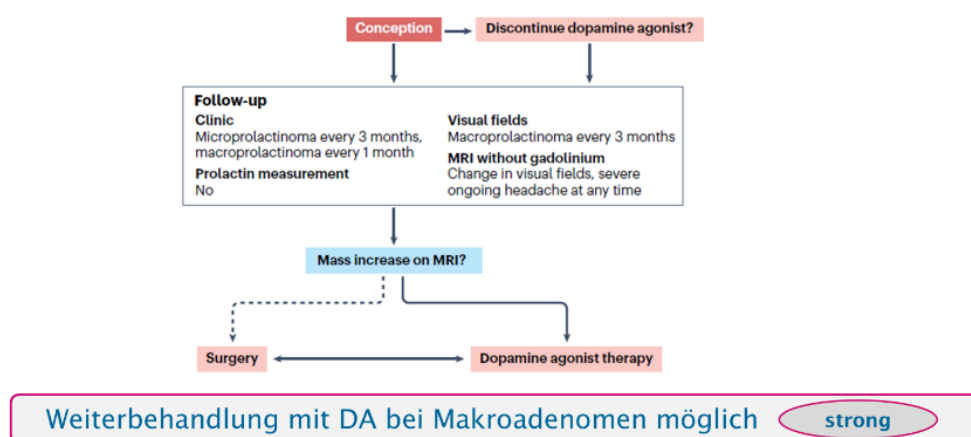


Abb. 20: Für Makroadenome gilt: Eine Weiterbehandlung mit Dopaminagonisten ist grundsätzlich möglich.

Zusammenfassung

- Die Diagnostik ist strukturiert durchzuführen und typische Fallstricke sind aktiv zu prüfen: Makroprolaktin, Stress, Hypothyreose, medikamenteninduzierte Hyperprolaktinämie, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose
- Therapieindikation bei klinisch wirksamer Hyperprolaktinämie +/- Hypophysenadenom oder Prolaktinom
- Transssphenoidale Operation kann als erste Therapieoption bei endosellären Adenomen diskutiert werden, jedoch unbedingt mit erfahrenen Chirurg:innen
- Die Zahl der Follow-up-MRTs kann bei stabiler Konstellation und normwertigem Prolaktin unter Therapie reduziert werden

OP-Indikationen und OP-Verfahren bei Hypophysentumoren

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient.med. Matthias Millesi

Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, MedUni Wien

Die Entscheidung zur Operation bei Hypophysentumoren ergibt sich aus der Kombination von klinischer Symptomatik, Tumorverhalten im Verlauf, und dem Ziel, eine hormonelle Hypersekretion rasch und kausal zu kontrollieren. Ergänzend spielen Faktoren eine Rolle, die nicht direkt mit dem Tumor zu tun haben, aber die Therapieentscheidung beeinflussen, wie Alter, Komorbiditäten, Tumorgroße und Invasivität, medikamentöse Optionen und auch die Patient:innenpräferenz.

Als Operationsindikationen gelten:

- Neuro-ophthalmologische Symptome
- Tumorwachstum oder lokale Komplikationen
- Hormonelle Hypersekretion

Innerhalb jeder dieser drei Indikationen gibt es absolute und relative Gründe, die je nach Kontext unterschiedlich gewichtet werden. Zu den absoluten Gründen gehören:

- Chiasmakompression, die typischerweise mit Visusminderung und Gesichtsfeldverlust einhergeht
- Hypophysenapoplex mit neuro-ophthalmologischen Defiziten
- Die meisten hormonproduzierenden Adenome, wenn das Ziel ist, einen klinisch relevanten Hormonexzess rasch in den Griff zu bekommen
- Liquorfistel (z. B. als Folge einer medikamentösen Therapie), weil hier eine lokale Komplikation mit klarer Interventionsnotwendigkeit vorliegt

Als relative Gründe gelten:

- Das Tumorwachstum: Verändert sich ein Mikroadenom über viele Jahre nur minimal und bleibt dem Chiasma und anderen kritischen Strukturen fern, ist die Frage berechtigt, ob eine Operation tatsächlich notwendig ist.
- Die Hypophyseninsuffizienz. Das postoperative Outcome ist hier variabel und wird deshalb eher differenziert betrachtet.
- Die drohende Chiasmakompression als Folge eines dokumentierten Wachstums.

1. Neuro-ophthalmologische Symptome

Die klassische neuro-ophthalmologische Manifestation ist die bitemporale Hemianopsie, wie sie in der Perimetrie typischerweise sichtbar wird. Sie ist häufig ein sehr sensitives Zeichen; eine Visusminderung folgt oft erst sekundär.

Wichtig ist zu wissen, dass sich Gesichtsfeldausfälle nicht immer klassisch präsentieren. Möglich sind auch Quadrantenausfälle und andere Muster, bis hin zur homonymen Hemianopsie.

Nach der OP ist in den meisten Fällen eine Verbesserung von Gesichtsfeld und Visus zu erwarten. Wie gut und wie schnell hängt jedoch von der Dauer der Symptome ab, ebenso von der Ausprägung der Einschränkungen und dem Alter der Patient:innen. Allgemein lässt sich jedoch sagen, dass die Visusverbesserung nach OP bei 70 bis 90 Prozent liegt, die Gesichtsfeldverbesserung bei 60 bis 80 Prozent.

2. Tumorwachstum und lokale Komplikationen

Trotz klinischer Symptombefreiheit kann sich in der Verlaufskontrolle eine deutliche Zunahme des Tumordurchmessers zeigen. In einer solchen Situation ist die Empfehlung zur Operation gut begründbar, da die Wahrscheinlichkeit steigt, dass es im weiteren Verlauf zur Chiasmakompression kommt.

3. Hormonelle Hypersekretion

3.1. Morbus Cushing

Das Ziel einer Operation bei Morbus Cushing ist die kausale Therapie mit rascher Cortisolminderung. Bei Mikroadenomen können kurzfristig hohe Remissionsraten erreicht werden, Rezidive sind jedoch möglich. Allerdings sind ACTH-Adenome mitunter im MRT nicht sicher sichtbar, was zusätzliche Diagnostik notwendig macht, die teilweise invasiv sein kann. Die Remissionsraten nach Operation eines Mikroadenoms liegen bei 70 bis 90 Prozent. Ein Rezidiv tritt in etwa zehn bis 20 Prozent der Fälle auf.

Als Alternativen bei Therapieversagen gelten:

- Erneute Operation
- Strahlentherapie
- Medikamentöse Therapie
- Als Ultima Ratio die bilaterale Adrenalektomie

3.2. Akromegalie

Auch hier ist die Operation in der Regel die primäre Therapie. Ziele sind die Normalisierung von IGF-1, die Senkung von GH und die vollständige Tumorentfernung. Die Remissionsraten bei Mikroadenomen liegen bei 70 bis 90 Prozent, bei Makroadenomen sind es 40 bis 60 Prozent. Akromegalie-Adenome sind oft größer; bei ausge dehnten Tumoren oder bei parasellärer Invasion sinkt die Erfolgswahrscheinlichkeit, und die Operation wird technisch anspruchsvoller.

3.3. Prolaktinom

Als Primärtherapie gelten grundsätzlich Dopaminagonisten, vor allem Cabergolin. Die Operation kommt in folgenden Situationen in Frage:

- Medikamentenresistenz
- Medikamentenintoleranz
- rasche Visusverschlechterung
- Liquorfistel
- Patient:innenwunsch

Ein Fallbeispiel zeigt die Grenze der OP bei hoher Invasivität: Ein Patient mit dramatischem Visusverlust wird operiert, allerdings ist der Tumor invasiv und wächst parasellär in den Sinus cavernosus. Hier ist das OP-Ziel primär die Dekompression, nicht die komplette Tumorentfernung. Anschließend erfolgt die Einstellung auf einen Dopaminagonisten.

Für die operative Planung ist die paraselläre Invasion entscheidend. Hier wird die Knosp-Klassifikation genutzt: Eine radiologische Einteilung, die beschreibt, wie weit ein Adenom in Richtung Sinus cavernosus vorgedrungen ist. Bei Knosp 0 bis 1 können in erfahrenen Zentren sehr hohe Erfolgsraten diskutiert und auch entsprechend beraten werden.

Die Knosp-Klassifikation:

- Knosp 0: endosellär, ohne Erreichen des Sinus cavernosus (typisch „endoselläre Mikroadenome“)
- Knosp 1: an den Sinus cavernosus reichend
- Knosp 2: potenziell infiltrierend, zunehmend komplexere Resektabilität

Die Remissionsraten sind vor allem bei Mikroprolaktinomen außerordentlich gut, wenn die Resektionen in Zentren durch erfahrene Chirurg:innen erfolgen: Die Remissionsrate liegt bei 93 Prozent im Fall von Mikroprolaktinomen und 75 Prozent bei Makroprolaktinomen.

3.4. Thyreotrope Adenome (TSH-om)

Das TSH-om ist mit einer Prävalenz von einem bis drei Prozent das seltenste funktionale Adenom. Das Wachstum ist meist invasiv. Auch hier ist die chirurgische Resektion die Therapie der ersten Wahl.

4. Operationstechniken

Um sich die chirurgischen Optionen besser vorzustellen, lohnt ein kurzer Blick auf die Entwicklungsgeschichte der Techniken. Historisch standen zunächst transkranielle Zugänge im Vordergrund. Im 20. Jahrhundert etablierten sich dann die mikroskopisch transnasalen Verfahren, und seit mittlerweile knapp 30 Jahren sind endoskopische Methoden zunehmend häufiger geworden und heute klar etabliert.

Obwohl es keine eindeutige Evidenz gibt, dass die mikroskopische Methode schlechter wäre als die endoskopische, hat die transnasale Endoskopie aus meiner Sicht mehrere klare Vorteile:

- Sie ist minimalinvasiv

- Die Lichtquelle liegt direkt am OP-Feld
- Durch Weitwinkeloptik ist eine bessere Visualisierung gegeben
- Häufig erhält die Chirurg:in eine bessere Einsicht in paraselläre Ausdehnungen als rein mikroskopisch
- Die Morbidität ist geringer

Gleichzeitig gilt: Wer eine mikroskopisch transnasale Technik sehr gut beherrscht, muss nicht umsteigen – und auch der transkranielle Zugang hat bei bestimmten Wachstumsmustern und Indikationen weiterhin seinen festen Platz. Hier erfolgt der Zugang meist im Bereich der Augenhöhle oder im Bereich des Haaransatzes. Bei sehr großen oder besonders bizarr wachsenden Adenomen können selten auch Kombinationsverfahren sinnvoll sein.

4.1. Vorgehen bei endoskopisch transnasaler Operation

- Vorbereitung der Nase mit abschwellenden Tupfern (weniger Blutung, mehr Platz)
- Ggf. anatomische Besonderheiten (z. B. Septumsporn) berücksichtigen
- Verdrängung der Nasenmuschel, Aufsuchen des Zugangs zur Keilbeinhöhle
- Eröffnung und Erweiterung des Zugangs zur Keilbeinhöhle (z. B. mit Fräse)
- Vorgehen kann monostril oder binostril erfolgen (binostril zeigt sich etwas invasiver)
- Nach Darstellung der Keilbeinhöhle: Orientierung an knöchernen Landmarken (Sella-Region, Wülste der Art. carotis interna, N. opticus)
- Sicherheitscheck der Art. carotis interna beidseits, in der Regel mit Dopplersonde (wichtig auch deshalb, weil die knöchernen Überdachungen fehlen kann)
- Eröffnung des Sella-Bodens, der sellären Dura und Resektion des Tumorgewebes
- Am Ende Inspektion: kein Liquorleck → Einlage von Hämostyptikum, Fixation z. B. mit Fibrinkleber

4.2. Komplikationen und Outcomes

Zu den häufigen Komplikationen gehören Diabetes insipidus, Hypophyseninsuffizienz und Liquorfistel, wobei die Komplikationsrate in Zentren mit erfahrenen Chirurg:innen insgesamt sehr niedrig ist. In der Literatur finden sich Gesamtkomplikationsraten im Bereich von fünf bis zehn Prozent. Werte um zehn Prozent wirken eher hoch, werden aber berichtet.

Zur Hypophysenfunktion nach Operationen gibt es tabellarische Übersichten (u. a. aus älteren Arbeiten). Entscheidend ist weniger die einzelne Zahl als das Gesamtbild: Die Hypophysenfunktion zeigt sich nach Operationen insgesamt häufig stabil. Mit Ausnahme des Hinterlappens ist auch eine Erholung tendenziell eher zu erwarten.

als das Entstehen eines neuen Defizits (Abb. 21). Auch die Infektionsrate bei transnasalen Zugängen ist sehr gering.

Komplikationen und Outcomes

	unverändert	Besserung d. Funktion		Neues Defizit	
	n = 231	n=	%	n=	%
ACTH	93.5 %	8 /51	16 %	7 /180	4 %
TSH	96 %	5 /72	7 %	5 /158	3 %
LH/FSH	46 %	33 /155	21 %	4 /76	5 %
GH	92 %	9 /90	10 %	8 /141	6 %
Posterior lobe	97 %	0 /8	0 %	9 /223	4 %

Abb. 21: Mit Ausnahme des Hinterlappens ist eine Erholung tendenziell eher zu erwarten als das Entstehen eines neuen Defizits.

Zu den seltenen, aber ernststen Komplikationen gehören:

- Karotisverletzung
- Meningitis als postoperative Infektion
- Sehverlust

Den Sehverlust betreffend wirkt das Diaphragma sellae als eine Art Schutzschicht, sodass nicht direkt am Chiasma selbst manipuliert wird. Nach der Tumorentfernung senkt sich das Diaphragma häufig ab und entfernt sich durch Liquordruck von selbst vom Chiasma, was das Risiko einer direkten Schädigung reduziert.

Zusammenfassung

- Als wichtigste OP-Indikation gelten Sehbeschwerden als Folge einer Chiasma-Kompression
- Ein Hypophysenapoplex kann ein neurochirurgischer Notfall sein
- Hormonaktive Adenome sind meist primär chirurgisch zu behandeln
- Ausnahme: Prolaktinome, die auch primär medikamentös therapiert werden können
- Die Therapieentscheidung wird in der Regel interdisziplinär gefällt

Die Fragen können Sie über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen [Link DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code:

