

# Max-Planck-Institut für Psychiatrie

## Innere Medizin, Endokrinologie und Klinische Chemie

### „Medikamentöse Therapie der Hypophyseninsuffizienz“

*Patientenselbsthilfegruppe für Hypophysen-  
und Nebennierenerkrankungen,  
19.07.2012*



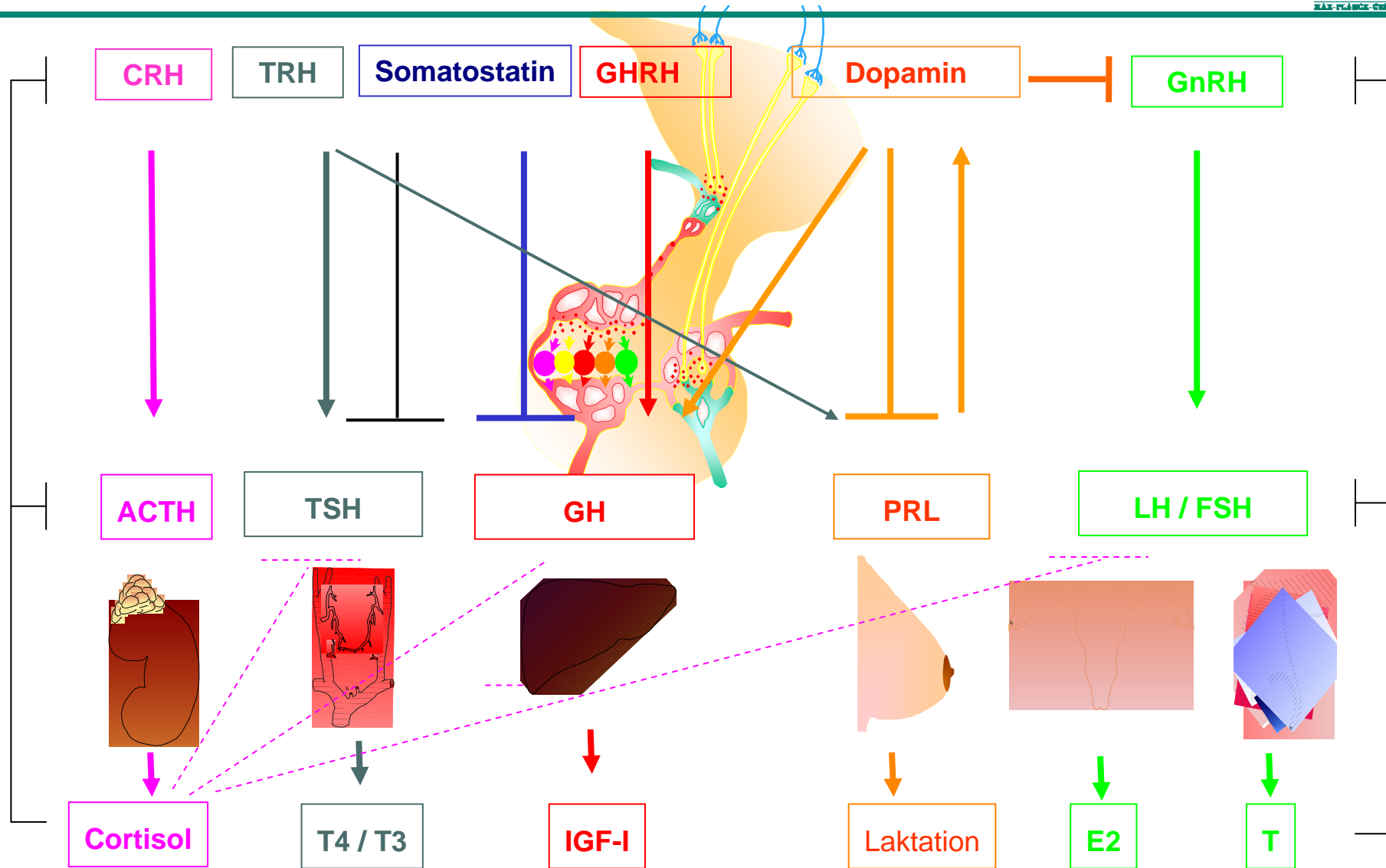
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

**Dr. med. Christina Dimopoulou**

# Funktion der hormonellen Achsen



UNIVERSITÄT  
MEDIZINISCHES UNIVERSITÄT



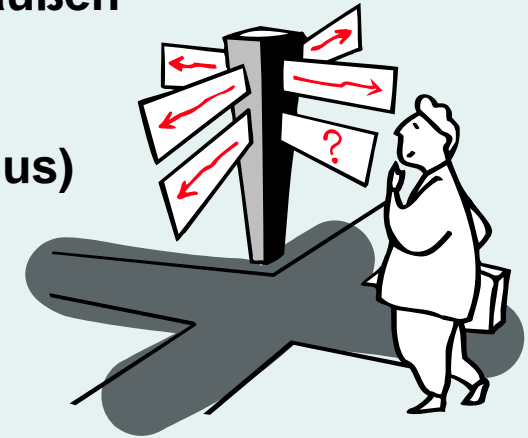
# Probleme der Substitutionstherapie



UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE BUCURESTI

➤ unphysiologische Hormonspiegel bei exogener (von außen auf den Körper einwirkender) Zufuhr

- Zirkadianer Rhythmus (tageszeitlicher Rhythmus)
- Pulsatilität (Pulsschlagartigkeit)



➤ fragliche Relation zwischen

- Hormonaktivität im Gewebe und Serumhormonspiegeln
- intraindividuellem Normalbereich und breitem interindividuellen Normbereich

➤ keine zuverlässigen biochemischen Marker der Hormonaktion im Gewebe

# Hormonsubstitution bei Hypophyseninsuffizienz

---



- **Hydrocortison**
- L-Thyroxin
- Sexualhormone
- Wachstumshormon
- (Desmopressin)

# Cortisolproduktion - Pharmakokinetik von HC



## Endogene Cortisolproduktion

6 - 11 mg / m<sup>2</sup> / Tag

15 - 25 mg / Tag

Interindividuelle Variation!

## Hydrocortison: Pharmakokinetik

Bioverfügbarkeit 95 %

Plasmapeak 60 min

Serumhalbwertszeit 90 min

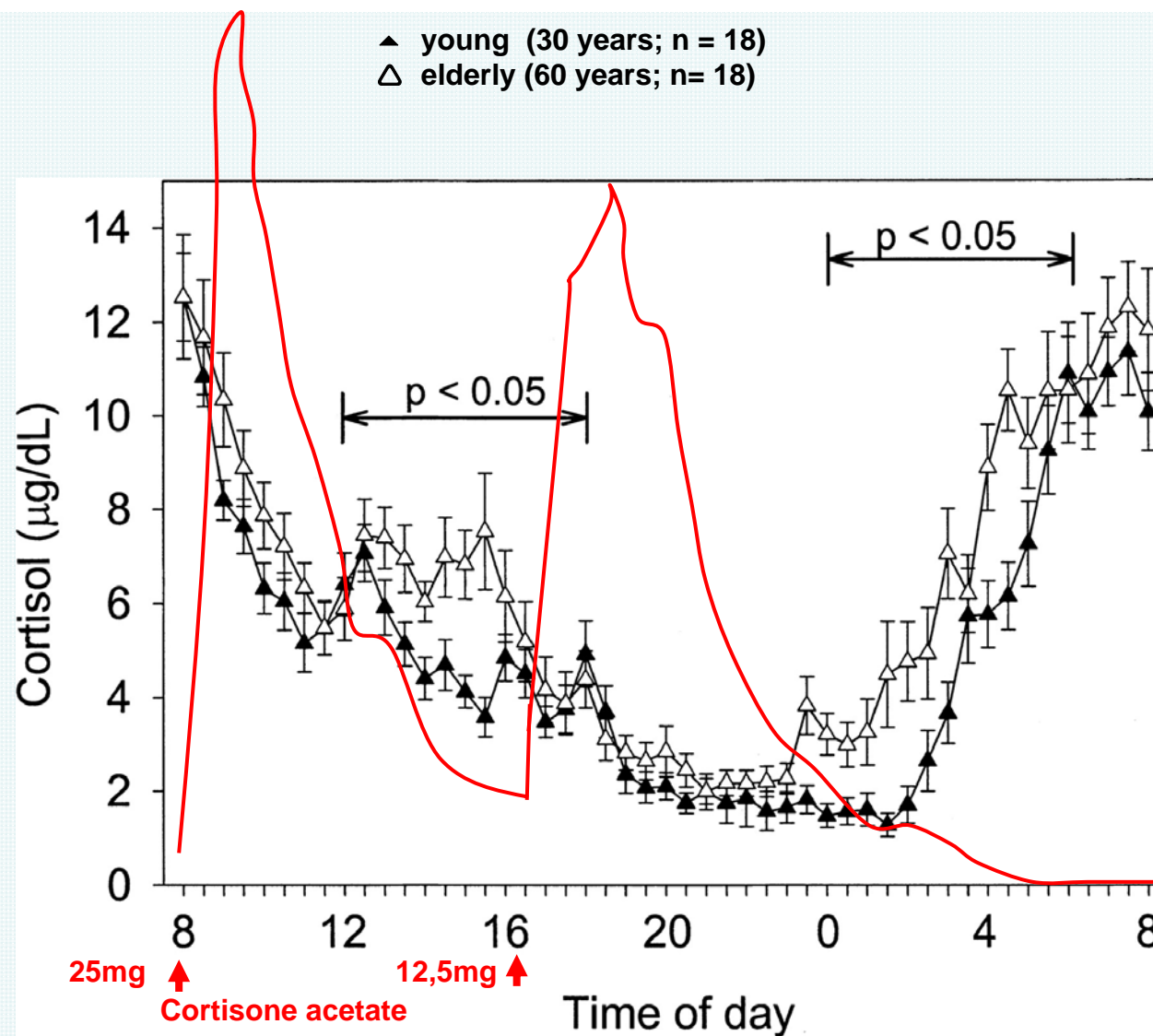
95 %-Clearance 6 - 7 h

Interindividuelle Variation!

# Pharmakokinetik von HC



UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE BUCURESTI



Zirkadianer  
Rhythmus der  
Cortisolsekretion  
und  
Cortisolspiegel  
unter  
Substitution

# Glukocorticoidsubstitution - Äquivalenzdosen



• <b>Hydrocortison</b>	<b>15 - 25 mg</b>	<b>2 - 4 / d</b>
• Cortisonacetat (0,8x)	25 - 37.5 mg	2 - 3 / d
• Prednisolon (4x)	5 mg	1 / d
• Dexamethason (30x)	0.5 mg	1 / d
• <b>Plenadren</b>	<b>20 mg (evtl. + 5 mg)</b>	<b>1 / d</b>
<small>(hydrocortisone, dual-release tablet)</small>		

- Niedrigste individuell suffiziente Substitutionsdosis
- Monitoring anhand klinischer Zeichen und Symptome
- Vermeidung von Überdosierung bei Patienten mit inkomplettem ACTH-Ausfall
- *Vorteile physiologischer „low-dose“ Hydrocortisonsubstitution:*
  - keine oder minimale Insulinresistenz
  - kein beschleunigter Knochenmasseverlust

# Hydrocortison Dosisanpassung



- |   |              |
|---|--------------|
| • Sportliche Aktivitäten > 20 min                                   | + 5 - 10 mg  |
| • Infektion, Fieber, kleinere operative Eingriffe (Lokalanästhesie) | 30 - 75 mg   |
| • Operation, Entbindung, Intensivbehandlung                         | 100 - 150 mg |
| • Sepsis (Blutvergiftung)   | 200 - 300 mg |
| • Schwangerschaft (3. Trimester)                                    | 25 - 35 mg   |
| • Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion)                          | 30 - 50 mg   |

**Notfallausweis!!!**



# Hormonsubstitution bei Hypophyseninsuffizienz

---



- Hydrocortison
- **L-Thyroxin**
- Sexualhormone
- Wachstumshormon
- Desmopressin



# Thyroxinsubstitution

## Therapieeinleitung:

- Erhebung des Glukocorticoidstatus und ggfs. zuerst Hydrocortisonsubstitution
- Anfangsdosis 50 - 75 µg /d
- individuelle Dosisanpassung bis ca. 150 µg /d

## Mittlere L-Thyroxindosis: $1.5 \pm 0.3 \mu\text{g} / \text{kg}$

- Inverse (umgelehrte) Korrelation mit dem Alter
- positive Korrelation mit der Anzahl der ausgefallenen Hormonachsen

T4 Monotherapie oder T4 / T3 Kombinationstherapie (Prothyrid, Novothyral)?

- Verbesserung von Stimmung / neuropsychologischen Funktionen
- keine Verbesserung von Stimmung / Wohlbefinden
- keine Verbesserung von Wohlbefinden / Lebensqualität und kognitiven Funktionen
- keine Verbesserung von Lebensqualität / kognitiven Funktionen
- keine Verbesserung von Stimmung / kognitiven Funktionen



# Monitoring bei Thyroxinsubstitution

	<u>Sek. Hypothyreose</u>	<u>Euthyreose</u>
<b>FT4</b>	niedrig	im oberen Normbereich
<b>FT3</b>	niedrig bis normal	im mittleren Normbereich
<b>TSH</b>	niedrig bis normal	supprimiert

## Monitoring und Dosisanpassung der L-T4 Therapie:

Östrogensubstitution	↑ T4
Schwangerschaft (ab der 5. SSW)	↑ T4
<b>CAVE:</b> GH-Substitution „demaskiert“ zentrale Hypothyreose	↑ T4
Eingeschränkte Resorption (Darmerkrankungen, Medikamente)	↑ T4
Gesteigerter Metabolismus (Darmerkrankungen, Medikamente)	↑ T4

# Hormonsubstitution bei Hypophyseninsuffizienz

---



- Hydrocortison
- L-Thyroxin
- **Sexualhormone**
- Wachstumshormon
- Desmopressin

# Testosteronsubstitution beim Mann



## Ziele

- Ersatz der physiologischen endogenen Testosteronproduktion
  - 5 - 9 mg / d bei jungen Männern (30 J.)
  - 4 mg / d bei älteren Männern (55 J.)
- Wiederherstellung physiologischer Serumtestosteronspiegel (10,4- 34,7 nmol/L)
- Serumtestosteronspiegel dauerhaft über der individuellen Schwelle für Androgenmangelsymptomatik (9,7 - 11,7 nmol / L) halten

## Klinischer Benefit

- Libido / Sexuelle Funktion ↑
- Energielevel / Motivation ↑
- Stimmungslage ↑
- Körperfettmasse ↓ Magermasse ↑
- Knochendichte ↑
- Erythrozytose ↑

# Testosteronsubstitution beim Mann



UNIVERSITÄT WÜRZBURG

## intramuskulär

- |                                  |         |              |
|----------------------------------|---------|--------------|
| • T enanthate (z.B. Testoviron®) | 250 mg  | 2 - 3 Wochen |
| • T undecanoate (z.B. Nebido®)   | 1000 mg | 12 Wochen    |

## transdermal

- |  |            |         |
|--|------------|---------|
| • T Gel 1%<br>(z.B. Testim®, Testogel®, Tostran®, Testotop®) | (25)-50 mg | täglich |
| • Testo Patch®   | 1,2-2,4 mg | täglich |

## buccal

- |                                     |       |             |
|-------------------------------------|-------|-------------|
| • buccale T Tbl. (z.B. Striant SR®) | 30 mg | 2 x täglich |
|-------------------------------------|-------|-------------|

## oral

- |                                |             |         |
|--------------------------------|-------------|---------|
| • T undecanoat (z.B. Andriol®) | 3-6 x 40 mg | täglich |
|--------------------------------|-------------|---------|

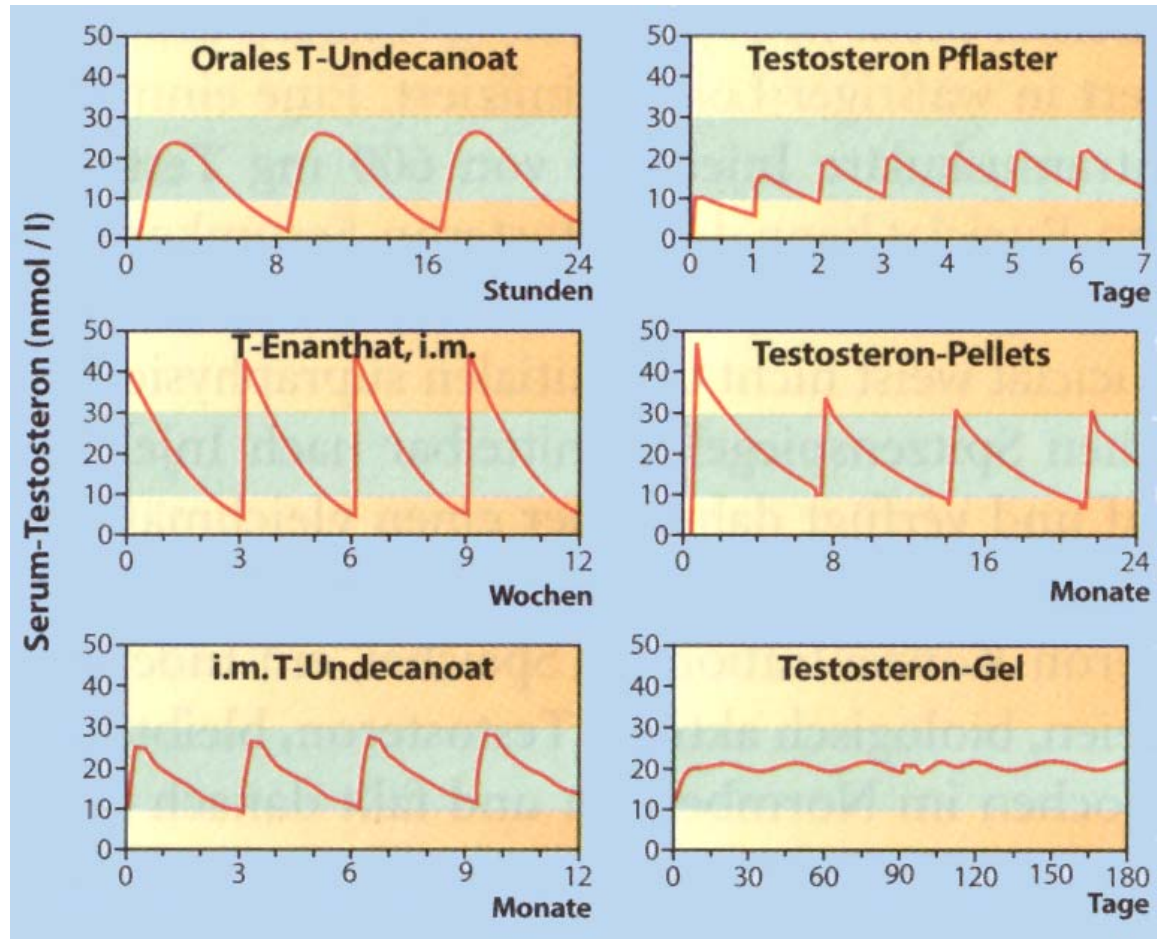
## subkutan

- |             |            |              |
|-------------|------------|--------------|
| • T pellets | 4 x 200 mg | 4 - 6 Monate |
|-------------|------------|--------------|

# Testosteronsubstitution beim Mann



UNIVERSITÄT  
MEDIZINISCHES  
FACHKOLLEGIUM  
HEILBRUNNEN



# Monitoring der Testosteronsubstitution



UNIVERSITY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES

**Zeitpunkt 0, 3, (6 und 12 Monate) und anschließend in jährlichen Abständen**

- **urologische Untersuchung inkl. digital-rektaler Untersuchung und PSA**
- **Hämatokrit / Hämoglobin (Zielwert Hkt < 54%)**
- **Schlafapnoe**
- **Knochendichtemessung (nach 1-2 Jahren) bei bekannter Osteoporose**



# Sexualhormonsubstitution bei der Frau



UNIVERSITY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES

## Ziel

- Ersatz der physiologischen Östrogenproduktion

## Indikation

- Prämenopausale Frauen
  - Östrogenmangelsymptome
  - Knochendichte
  - Mortalität? (Sterblichkeit)

## Kritische Reevaluation der Indikation

- Postmenopausale Frauen
  - > so kurz und niedrig dosiert wie möglich

# Sexualhormonsubstitution bei der Frau



UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE CAROL DAVILA BUCURESTI

<u>Östrogen</u>	oral	transdermal
Estradiol	1 - 2 - 4 mg	2 - 4 - 8 mg (2 Pflaster / Woche) (25 - 50 - 100 µg tgl. Resorption) 0.75 - 1.5 - 3 mg Gel (1-4 Hub) /24 h
Konjugierte Östrogene	0,625 - 1,25 mg	
Ethinylestradiol	10 - 20 µg	

- Bei nicht-hysterektomierten Frauen muß die Östrogensubstitution in Kombination mit zyklischen oder täglichen Gestagengaben erfolgen
- Androgensubstitution (transdermal Testosteron, z.B. Intrinsa® oder DHEA)  
Aufgrund fehlender Daten zur Definition des Syndroms, Normalwerten, Indikation, Sicherheit und wegen widersprüchlicher Studienergebnisse wird derzeit keine generelle Androgensubstitution bei Frauen mit Androgenmangel empfohlen.

# Hormonsubstitution bei Hypophyseninsuffizienz

---



- Hydrocortison
- L-Thyroxin
- Sexualhormone
- **Wachstumshormon**
- Desmopressin

# GH-Substitution beim Erwachsenen



UNIVERSITÄT GIESSEN

## Dosierung:

einschleichende individuelle Dosistitration

Startdosis 0,1 - 0,3 mg /Tag<sup>1-4</sup>

Tägliche Einmalgabe s.c., vor dem zu Bett gehen

Erhaltungsdosis 0,2 - 0,7 mg /Tag

Präparate, z.B. Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropin®, Saizen®,  
Omnitrope®, Zomacton®

## Monitoring / Therapieziel:

IGF-1 Serumspiegel im mittleren alters- / und geschlechtsspezifischen Normbereich

## Einflußfaktoren auf die GH-Dosierung:

weibliches Geschlecht / orale Östrogensubstitution ↑

Alter ↓

# Effekte der GH-Substitution beim Erwachsenen



UNIVERSITY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES

## Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- Körperzusammensetzung
  - Magermasse ↑
  - Körperfettmasse ↓
- Lipidstatus
  - Gesamtcholesterin ↓
  - LDL ↓
- Glukosestoffwechsel
  - Insulin ↑
  - Glukose ↑
  - Diastolischer Blutdruck ↓

## Kardiale Funktion

- Linksventrikuläre Masse ↑
- Auswurfvolumen ↑
- Ejektionsfraktion ↑

# Monitoring der GH-Substitution



- **IGF-1 – Werte**

- Titrationsphase: alle 4 Wochen
- Erhaltungsphase: alle 6 Monate
- Ziel: obere Hälfte des alters- und geschlechtsspezifischen Normbereichs

- **MRT Sella** vor Einleitung der GH-Substitution

- **Nüchternblutglukose** (initial, nach 3 Monaten, dann jährlich)

- **fT4** (initial, nach 6 und 12 Monaten)

- Klinische Symptome der **Nebennierenrindeninsuffizienz**

- **Lipidstatus** (jährlich)

- **Knochendichtemessung** DXA (1-2x jährlich)

- **Körperzusammensetzung** BIA oder DXA

- **Lebensqualität**QoL

**Falls nach 12 Monaten Substitutionstherapie kein sicherer Benefit nachweisbar**

**-> evtl. Absetzen oder Auslaßversuch und Reevaluierung!!!**

# Monitoring der GH-Substitution



## Häufige - dosisabhängige - Nebenwirkungen

- Parästhesie (Missempfindungen)
- Arthralgie (gelenkschmerzen)
- Myalgie (Muskelschmerzen)
- Karpaltunnel-Syndrom
- periphere Ödeme (Wassereinlagerungen)
- Insulinresistenz

## Kontraindikation

- Aktive Krebserkrankung!

# Hormonsubstitution bei Hypophyseninsuffizienz

---



- Hydrocortison
- L-Thyroxin
- Sexualhormone
- Wachstumshormon
- **Desmopressin**





# Desmopressin (Minirin) Substitution

**Dosierung:** differenziert für partiellen / kompletten Diabetes insipidus!

**Dosisbereich:** 1 - 2 x 2 Hübe (Spray) -> 10-40 µg

0.05 - 2 x 0.2 ml (Rhinyte) -> 5-40 µg

½-6 Tabletten (0.1/0.2 mg) -> 0.05 - 1.2 mg

## **Einleitung**

- abendliche Einzeldosis von 10 µg Minirin intranasal
- Dosisanpassung an den individuellen Bedarf bei Vermeidung von Nykturie
- nächste Dosis nach dem Einsetzen der Polyurie
- optimale Dosierung und Anpassung des Dosisintervalls

## **Ziel:**

- Minimierung von Polyurie und Polydipsie unter Vermeidung einer Hyponatriämie



*Patient:*

- in den ersten 3h nach Minirin keine grossen Mengen zu trinken!
- regelmäßiges Wiegen!

*Arzt:*

- klinische Zeichen, Symptomen, Bilanzierung von Flüssigkeitsein- und Ausfuhr
- Serum- und Urinosmolalität

- Minirin-Überdosierung/ exzessive Flüssigkeitszufuhr

→ **Überwässerung & Hyponatriämie**

(Gewichtszunahme, Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Krämpfe)

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**



**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT**