

Eingereicht von  
**Anja Christine Bauer**

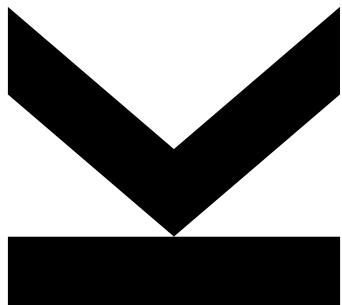
Angefertigt am  
**Gastroenterologie &  
Hepatologie,  
Endokrinologie und  
Stoffwechsel,  
Ernährungsmedizin -  
Ordensklinikum Linz  
GmbH Barmherzige  
Schwestern**

Beurteiler / Beurteilerin  
**Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Rainer Schöfl**

07/2022

# **NEBENNIERENINSUFFIZIENZ UND ADDISON-KRISE**

Fallberichte und Literaturreview



**Masterarbeit**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Dr. med. univ.**

im Masterstudium

**Humanmedizin**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum  
05.07.2022

Unterschrift 

## Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wir im folgenden Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – wenn zutreffend – immer beide Geschlechter.

## Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt.....	6
2. Abstract .....	7
3. Zielsetzung.....	8
4. Material und Methodik.....	9
5. Einleitung .....	10
5.1. Physiologie der Nebenniere .....	10
5.2. Nebenniereninsuffizienz .....	12
5.2.1. Primäre Nebenniereninsuffizienz.....	13
5.2.1.1. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom .....	14
5.2.2. Sekundäre Nebenniereninsuffizienz.....	15
5.2.2.1. Checkpoint-Inhibitor assoziierte Hypophysitis .....	17
5.2.3. Tertiäre Nebenniereninsuffizienz.....	18
5.3. Adrenogenitales Syndrom .....	19
5.4. Addison-Krise .....	21
6. Fallstudie 1.....	22
6.1. Fallbericht .....	22
6.2. Diskussion .....	26
6.2.1. Diagnostik des Morbus Addison .....	26
6.2.2. Therapie des Morbus Addison.....	29
6.2.3. Prävention der Addisonkrise.....	31
7. Fallstudie 2.....	34
7.1. Fallbericht .....	34
7.2. Diskussion .....	37
7.2.1. Diagnostik der Hypophysitis .....	37
7.2.2. Therapie der Hypophysitis.....	38
8. Fallstudie 3.....	39
8.1. Fallbericht .....	39
8.2. Diskussion .....	43
8.2.1. Diagnostik des AGS .....	43
8.2.2. Therapie des AGS .....	44
8.2.3. Assoziation von COVID-19 und Nebenniereninsuffizienz .....	46
9. Fazit und Ausblick .....	48
10. Literaturverzeichnis.....	50
11. Abbildungsverzeichnis .....	53
12. Tabellenverzeichnis .....	53
13. Anhang.....	54

13.1.	Anhang 1: SOP Arbeitsvorgabe Synacthen Test .....	54
13.2.	Anhang 2: SOP Arbeitsvorgabe CRH Test.....	56

## 1. Abstrakt

**Einleitung:** Die Nebenniereninsuffizienz ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, insbesondere im Falle einer akuten Nebennierenkrise. Diese sogenannte Addison-Krise tritt häufig unter physischem oder emotionalem Stress auf. Die Diagnosestellung ist aufgrund der unspezifischen Symptome, zu denen Fieber, Schwäche, Erbrechen, Bauchschmerz, Hypotonie und Bewusstseins-Einschränkungen gehören, oft sehr schwierig.

**Fallserie:** Drei Patientenfälle beschreiben das Auftreten einer Nebennierenkrise. Hierbei werden das polyglanduläre Autoimmunsyndrom, die Immuntherapie-assoziierte Hypophysitis und das adrenogenitale Syndrom als Ursachen der zugrundeliegenden Nebenniereninsuffizienz vorgestellt. Weiters werden die aktuellen Möglichkeiten zur Diagnostik und Therapie der Krankheitsbilder dargelegt und diskutiert.

**Schlussfolgerung:** Das Vorliegen einer Nebennierenkrise kann zwar leicht übersehen, aber auch effektiv behandelt werden. Jedoch wird sogar bei angemessener Steroidersatztherapie von einer verminderten Lebensqualität und einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten im Vergleich zu gesunden Personen berichtet. Daher ist eine rasche, zielgerichtete Therapie und eine regelmäßige Patientenschulung besonders wichtig. Die zukünftige Zulassung weiterer Glukokortikoidpräparate und neuer Medikamente könnte zu einer Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten führen.

## 2. Abstract

**Introduction:** Adrenal insufficiency is a rare but potentially life-threatening condition, particularly in undetected cases causing adrenal crises. Adrenal crisis often occurs under physical or emotional stress. It can be difficult to diagnose clinically due to its non-specific signs and symptoms, which include fever, weakness, vomiting, abdominal pain, hypotension, and reduced conscious state.

**Case series:** Three cases of adrenal insufficiency were selected, presenting adrenal crisis due to polyglandular autoimmune syndrome, immunotherapy-associated hypophysitis and adrenogenital syndrome. Furthermore, important underlying clinical pictures as well as diagnostic and therapeutic options were discussed.

**Conclusion:** Adrenal crisis is an uncommon and easily overlooked condition, but with early diagnosis it can be treated or prevented easily in most cases. Even in patients on steroid replacement therapy, reduced quality of life and increased mortality is reported. Therefore quick and effective therapy as well as extensive patient education is required to prevent adrenal crisis. The approval of new glucocorticoids and medications could possibly increase the quality of life of patients with adrenal insufficiency.

### 3. Zielsetzung

Die vorliegende Abschlussarbeit soll einen Einblick in das klinische Bild der Nebenniereninsuffizienz bieten und beschreibt das aktuelle und leitliniengerechte Management des nebenniereninsuffizienten Patienten. Diese Arbeit soll vor allem eine erhöhte Aufmerksamkeit für das Erkennen einer Nebenniereninsuffizienz und einer Nebennieren-Krise im klinischen Alltag schaffen.

Ein weiteres Ziel der Arbeit besteht darin, eine verständliche und aktuelle Grundlage zur Diagnostik und Therapie der Nebenniereninsuffizienz und der adrenal Krise zu bieten. Das leitliniengerechte Management der Nebenniereninsuffizienz ist komplex und erfordert ein umfangreiches physiologisches und pathophysiologisches Fachwissen. Auch der Patient muss den Umgang mit seiner Erkrankung erlernen und benötigt ein breites Hintergrundwissen, um kritische Situationen, die aufgrund der Krankheit auftreten können, zu meistern. Somit soll die Arbeit auch eine Einführung in die Patientenedukation bei Nebenniereninsuffizienz darstellen und den Kliniker in seiner beratenden Tätigkeit unterstützen.

Daten zur aktuellen Situation aufgrund der COVID-19-Pandemie sowie neue therapeutische Möglichkeiten und Ausblicke in der klinischen Forschung werden ebenfalls miteinbezogen und diskutiert.

#### 4. Material und Methodik

Um die Forschungsfrage der Masterarbeit zu beantworten, wurde ein klinisch orientierter Ansatz gewählt. Die Nebenniereninsuffizienz stellt ein vergleichsweise seltenes Krankheitsbild mit wenigen Patienten dar, weswegen die Erörterung einzelner Fallstudien und ein darauffolgendes Literaturreview als bevorzugte Methoden gewählt wurden.

Aus dem Patientenkollektiv der endokrinologischen Ambulanz der internistischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern Linz wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren drei Patientenfälle ausgewählt, die einen umfangreichen Einblick in die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sowie die Herausforderungen im Themenfeld der Nebenniereninsuffizienz präsentieren.

Die Fallberichte wurden nach folgender Struktur ausgearbeitet: Anamnese, Klinische Untersuchung, Differentialdiagnostik, Erstversorgung, Weiterführende Diagnostik, Therapie, Verlauf und Prognose. Diese qualitative Auswertung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens ermöglichte eine transparente und ausführliche Ausarbeitung der Patientenfälle.

Zur weiteren Auseinandersetzung mit den vorliegenden Einzelfällen wurden im Anschluss wichtige Aspekte der Erkrankung, aktuelle Studien und Erkenntnisse beschrieben. Die Masterarbeit verbindet hiermit die Elemente der Feldforschung mit denen der Literaturarbeit.

Durch deduktive Analysen der Fallberichte konnten bestehende Hypothesen bestätigt und neu interpretiert werden. Die Diskussionen und Vergleiche mit aktuellen Studien ermöglichen eine repräsentative und intersubjektive Sichtweise auf die beschriebenen Fälle und verbinden das Arbeiten im klinischen Alltag mit der leitlinienorientierten evidenzbasierten Medizin.

## 5. Einleitung

### 5.1. Physiologie der Nebenniere

Die Nebenniere ist eine paarige endokrine Drüse, die sich dem oberen Pol der Niere bilateral anlagert und sich anatomisch in die äußere Nebennierenrinde (NNR) und das innere Nebennierenmark (NNM) unterteilt.

Die Nebennierenrinde ist der Produktionsort der Steroidhormone und lässt sich anatomisch und funktionell in drei Schichten gliedern:

Die äußerste „Zona Glomerulosa“ ist für die Bildung der Mineralokortikoide zuständig.

Die darunter gelegene „Zona Fasciculata“ ist der Bildungsort der Glukokortikoide. In der innersten Schicht, der „Zona Reticularis“, werden Androgene gebildet.

Mineralokortikoide übernehmen gemeinsam mit der Niere, die unter anderem Renin produziert, und der Hypophyse, die ADH produziert, die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushalts und in Folge auch teilweise die Blutdruckregulation. Der wichtigste Vertreter dieser Steroidhormone ist Aldosteron. Aldosteron wirkt auf die Niere und verstärkt dort bei Volumenmangel die Natrium- und Flüssigkeitsretention sowie die tubuläre Sekretion von Kalium- und Wasserstoff-Ionen.

Glukokortikoide werden in der „Zona Fasciculata“ produziert. Kortisol ist die aktive Form der Kortikosteroide. Die grundlegende Aufgabe des Hormons ist die Mobilisierung von Energiespeichern, sowie die Bewältigung von Stresssituationen. Es verursacht beispielsweise eine Erhöhung des Blutglukosespiegels und eine Steigerung des Blutdrucks. Auch in Ruhe nimmt das Hormon Einfluss auf viele Körperbereiche, beispielsweise durch seine immunsuppressive, anti-inflammatoryische und antiallergische Wirkung. Androgene, die im Körper zu Testosteron und Östrogen umgewandelt werden, sind Vertreter der Sexualhormone. Jedoch wird der Großteil dieser Hormone von den Gonaden sezerniert. (1)

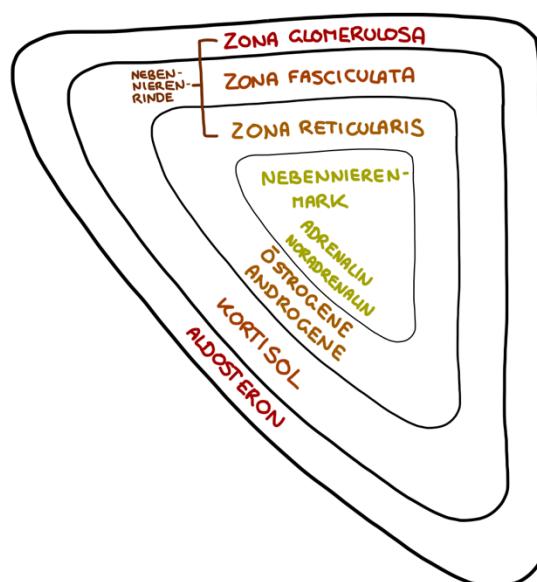


Abbildung 1: Hormonproduktion der Nebenniere

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist ein essenzieller Regelkreis, um eine bedarfsgerechte Ausschüttung der Glukokortikoide zu gewährleisten. Durch das hypothalamische Releasinghormon CRH (Corticotropin-Releasing Hormon) wird in der Adenohypophyse die Sekretion von ACTH (adrenocorticotropes Hormon) angeregt. ACTH wirkt endokrin auf die „Zona Fasciculata“ und regt die Glukokortikoidproduktion an. Durch einen negativen Feedback-Mechanismus wirkt Kortisol hemmend auf die Ausschüttung von CRH und ACTH und hat so eine selbstregulierende Wirkung. Kortisol wird tageszeitabhängig, also im zirkadianen Rhythmus, ausgeschüttet. Der Tageshöchstwert wird in den frühen Stunden zwischen sechs und acht Uhr gemessen und unterstützt das Erwachen. Die Mineralkortikoidsynthese wird vor allem über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesteuert. (1)

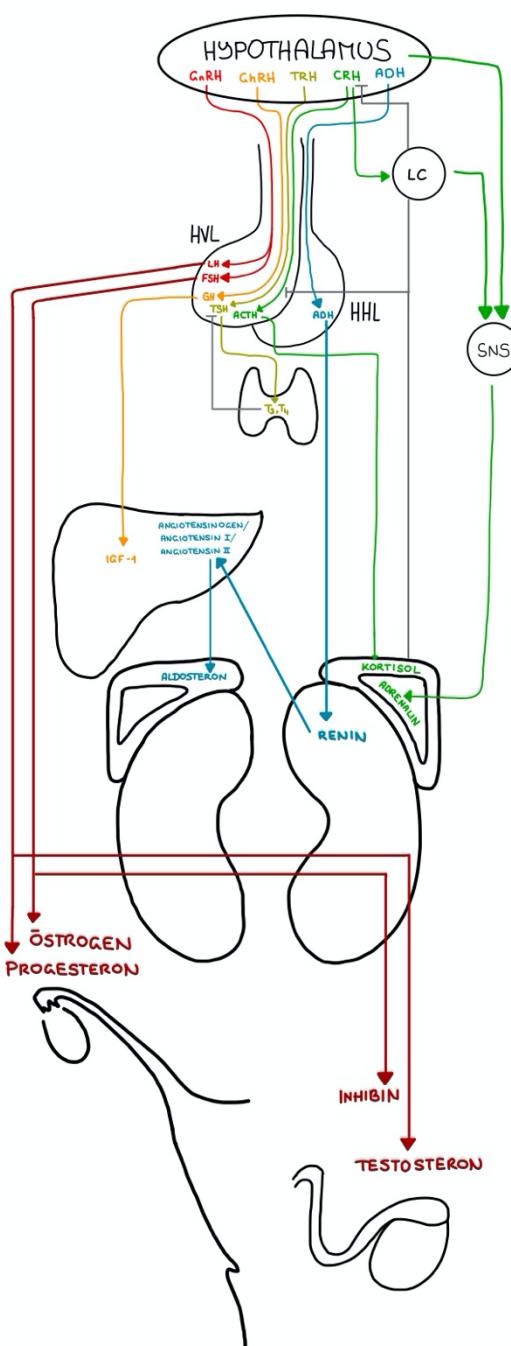


Abbildung 2: Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Systems und deren Wirkungen auf Effektordrüsen

HHL: Hypophysenhinterlappen,  
 HVL: Hypophysenvorderlappen,  
 GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon,  
 GHRH: Somatotropin Releasing Hormon,  
 TRH: Thyreotropin Releasing Hormon,  
 CRH: Kortikotropin Releasing Hormon,  
 ADH: Antidiuretisches Hormon,  
 FSH: Follikelstimulierendes Hormon,  
 LH Luteinisierendes Hormon,  
 GH: Growth Hormone/Somatotropin,  
 ACTH: Adrenokortikotropes Hormon,  
 TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon,  
 LC: Locus caeruleus,  
 SNS: Sensorisches Nervensystem,  
 T<sub>3</sub>: Triiodthyronin,  
 T<sub>4</sub>: Thyroxin,  
 IGF-1: Insulinlike Growth Factor 1

## 5.2. Nebenniereninsuffizienz

Die primäre Nebenniereninsuffizienz, auch Morbus Addison oder PAI (Primary Adrenal Insufficiency) genannt, ist eine Erkrankung der Nebennierenrinde, die mit einer verminderten Glukokortikoid-, Mineralokortikoid- und/oder Androgenbiosynthese einhergeht. Es handelt sich um eine schwere und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung aufgrund der Tatsache, dass diese Hormone den Energie-, Salz- und Wasserhaushalt des Körpers regulieren. Definitionsgemäß kann zwischen einem primären Hypokortisolismus mit isoliertem Kortisolmangel und einem Hypokortizismus unterschieden werden, bei dem es zusätzlich zur verminderten Kortisolausschüttung auch zur verminderten Aldosteronproduktion kommt. (2)

Die primäre Nebenniereninsuffizienz tritt mit einer Prävalenz von 82 bis 144 Fällen pro Million Personen und einer Inzidenz von 4,4-6,0 pro Million Personen pro Jahr in den westlichen Ländern relativ selten auf, wobei ungefähr 60 Prozent der Erkrankten weiblich sind. Bei Erwachsenen wird die Erkrankung meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr diagnostiziert. Die Inzidenz der Erkrankung steigt jedoch in den letzten Jahren, auch hier vor allem unter weiblichen Patienten, wobei hierfür bisher noch keine eindeutige Ursache gefunden wurde. (3)

Zwei der vielen pathophysiologischen Veränderungen bei primärer Nebenniereninsuffizienz sind von besonderer klinischer, diagnostischer und therapeutischer Relevanz:

1. Die verringerte Produktion von Glukokortikoiden führt über ein vermindertes negatives Feedback an den Hypothalamus und die Hypophyse zu einer reaktiven Erhöhung der Plasma-ACTH-Konzentration. ACTH (Adrenokortikotropin) ist ein hypophysäres Hormon, das in der Nebenniere die Kortisolproduktion anregen soll.
  2. Aufgrund der verminderten Mineralokortikoidsynthese kommt es in der Niere zu einer erhöhten Produktion von Renin, ein Hormon, das über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die Aldosteronproduktion anregen soll.
- Die primäre Nebenniereninsuffizienz muss von der sekundären Nebenniereninsuffizienz unterschieden werden. Veränderungen wie Tumore oder Traumata, die zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führen, verursachen eine Funktionsstörung im Bereich des Hypothalamus und/oder der Hypophyse. Die ACTH-Konzentration im Blut sinkt, wodurch in Folge weniger Kortisol von den Nebennierenrinden sezerniert wird, während die ACTH-unabhängige Mineralokortikoidproduktion weitgehend erhalten bleibt. Bei dieser hypothalamisch/hypophysären Ursache kommt es nicht zur reaktiven Aktivierung des RAAS. (4)

### 5.2.1. Primäre Nebenniereninsuffizienz

Noch von einigen Jahren wurde angenommen, dass die Nebenniereninsuffizienz eine Erkrankung idiopathischen Ursprungs sei. Jedoch ist die häufigste Ursache der Nebenniereninsuffizienz bei Erwachsenen die Autoimmun-Adrenalitis, die in den westlichen Ländern bis zu 90 Prozent der Krankheitsfälle ausmacht. Hierbei kommt es zu einer Zerstörung des Nebennierenrinden-Gewebes durch Reaktionen des eigenen Immunsystems auf die Zellen der Nebennierenrinde und infolge zu deren Zerstörung. Häufig werden hier Antikörper gegen ein Steroid-produzierendes Enzym, die 21-Hydroxylase, im Blut betroffener Patienten festgestellt. Oft betrifft diese Zerstörung nicht nur eines, sondern mehrere endokrine Organe, wobei es sich in diesen Fällen um sogenannte Polyglanduläre Autoimmun-Syndrome handelt. (5)

Weitere Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz sind hämorrhagische Infarzierung (Einblutung), Nebennierenvenenthrombose, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom (Sepsis und Verbrauchskoagulopathie), Tuberkulose, Histoplasmose, Syphilis, Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) und dem Zytomegalievirus (CMV). Auch Metastasen (v.a. des Mamma-, Bronchial-, Magenkarzinoms und des Malignen Melanoms) können die Erkrankung verursachen. Primäre Tumoren der Nebenniere, deren operative Entfernung oder medikamentöse Hemmung oder Zerstörung der hormonbildenden Zellen (beispielsweise Etomidat, Ketoconazol, Fluconazol, Suramin, Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin oder Mitotan) sind ebenfalls mögliche Auslöser. Die Nebenniereninsuffizienz kann auch vererbbar sein oder sporadisch auftreten. (6)

Das klinische Bild der primären Nebenniereninsuffizienz ergibt sich vorwiegend aus dem Mangel an Kortisol und an Aldosteron. Aufgrund der initial unspezifischen Symptomatik wird die Diagnose häufig erst spät gestellt und viele Patienten erleiden eine akute Exazerbation der Erkrankung (Addison-Krise). In einer Querschnittsstudie, in die Patienten mit primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen wurden, wurde die Erkrankung bei 50 % der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate und bei 20 Prozent innerhalb der ersten fünf Jahre nach Krankheitsmanifestation diagnostiziert. (7)

Abgesehen vom typischen Salzhunger treten anfangs Symptome wie Müdigkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Depression oder Angstzustände, Orthostatische Hypotension durch Dehydrierung, Veränderungen im Blutbild (Anämie, Granulozytose und Lymphopenie), Übelkeit, Erbrechen oder Diarröh auf. Patientinnen leiden aufgrund der gestörten Sexualhormonproduktion oft unter Haarausfall im Axillar- und Schambereich. Häufige laborchemische Auffälligkeiten sind die Hyponatriämie, Hyperkaliämie und Hypoglykämie. Eine erhöhte Sekretion von ACTH und dessen Vorläufer-Peptiden führt nicht selten zu einer charakteristischen

Hyperpigmentation der Haut und der Schleimhäute. Besonders eindrücklich zeigt sich die Hyperpigmentation an den Linien der Handinnenflächen. (8)



Abbildung 3: Hyperpigmentierte Handlinien bei Nebenniereninsuffizienz (Füeßl HS. Die Hände des Patienten — ein intensiver Blick lohnt. MMW - Fortschritte der Medizin 2016; 158(3): 44–50)

#### 5.2.1.1. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom (PGA, Polyglandular Autoimmune Syndrome) definiert eine heterogene Gruppe an Erkrankungen, die mit einer Dysfunktion von zwei oder mehreren endokrinen Drüsen einhergehen. Diese entstehen auf der Basis von autoimmunen Prozessen. Betroffene Patienten können ebenso Autoimmunerkrankungen nicht endokriner Organe entwickeln.

Es werden unterschiedliche Pathomechanismen als Auslöser vermutet, wie beispielsweise die fehlende Deletion/Suppression autoreaktiver Zellen durch eine abnormale Antigen-Präsentation am HLA-Rezeptor aufgrund von verschiedenen Rezeptormutationen. Studien definieren beispielsweise Mutationen des Antigens HLA DR3/4, DQ2/DQ8 mit DRB1\*0404 als High Risk Mutationen für das Auftreten einer Nebenniereninsuffizienz. (9)

Die Erkrankung kann in vier unterschiedliche Subtypen klassifiziert werden, die sich in ihrer Prävalenz, im genetischen Hintergrund sowie in den assoziierten Krankheitsbildern unterscheiden.

Das PGA des Typ 1 ist die juvenile Form der PGA. Betroffene Kinder erkranken meist vor dem fünften Lebensjahr. PGA Typ 1 ist charakterisiert durch die Erkrankungstrias Hypoparathyroidismus, Nebenniereninsuffizienz und chronische mukokutane Candidiasis.

Die PGA vom Typ 2 (Schmidt Syndrom) tritt im Erwachsenenalter auf und vereinigt die Erkrankungen primäre Nebenniereninsuffizienz, autoimmune Schilddrüsenerkrankung und/oder insulinabhängiger Diabetes mellitus. Die am häufigsten assoziierte autoimmune Schilddrüsenerkrankung ist Morbus Basedow, bei der es zu einer Überfunktion der Schilddrüse aufgrund von aktivierenden Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor (auch TRAK) kommt. (10)

### 5.2.2. Sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bezeichnet eine verminderte Sekretion der Hypophysenhormone (insbesondere der des HVL), die durch Erkrankungen der Hypophyse selbst oder durch Erkrankungen des Hypothalamus und Mindersekretion der dort produzierten Hormone ausgelöst werden können. Die klinische Manifestation ist abhängig vom Typ und Schweregrad der Insuffizienz.

Eine Vielzahl an Erkrankungen und Ereignissen können zum Funktionsverlust der Hypophyse führen. Zu erwähnen sind hier lokal auftretende Tumore oder Zysten (vor allem nicht endokrin aktive Hypophysenadenome), die Hypophysenapoplexie, das chirurgische Entfernen, die lokale Strahlentherapie, die Hämochromatose sowie generell infektiöse oder nicht-infektiöse Entzündungsreaktionen und das Sheehan Syndrom bei stillenden Patientinnen. Angeborene Mängel einer oder mehrerer Hypophysenhormone können durch genetische Defekte hervorgerufen werden, wie beispielsweise PROP-1, oder durch das Empty Sella Syndrom (11) oder Hypophysenstielen-Unterbrechungssyndrom. (12)

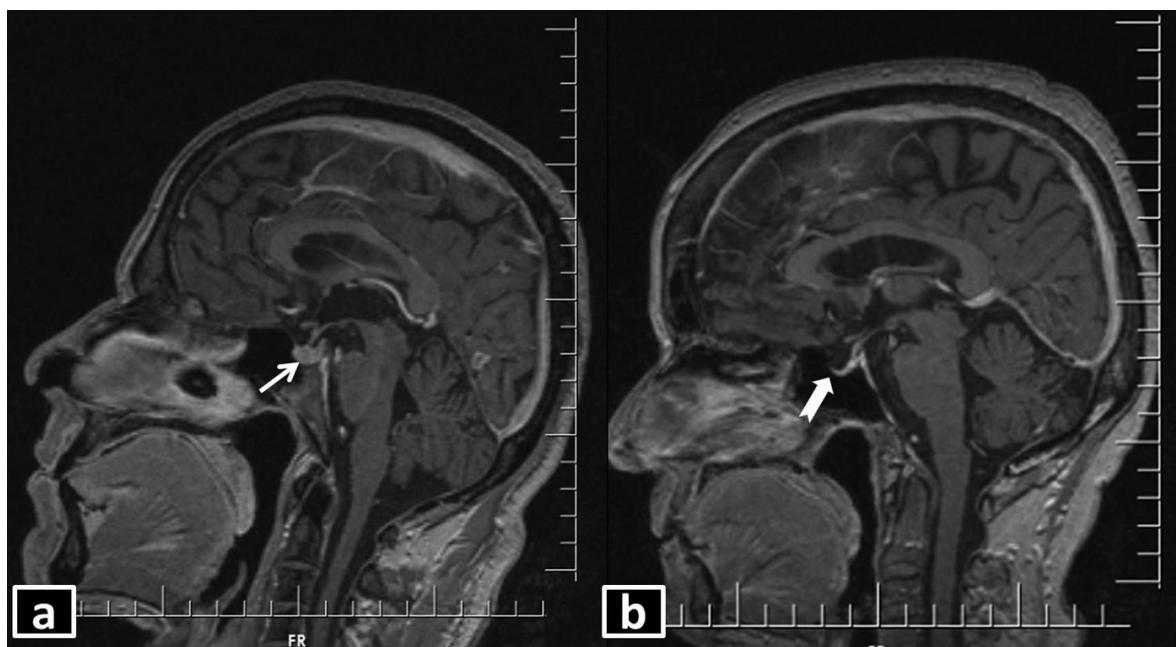


Abbildung 4: MRT der Hypophyse mit (a) regelrechter Hypophyse und (b) Empty Sella (Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31(2): 353–68)

Patienten mit Hypophyseninsuffizienz zeigen oft eine ähnliche Symptomatik wie Patienten mit primären Hormonmangelzuständen. Die klinische Präsentation der Hypophyseninsuffizienz ist aufgrund mehrerer Faktoren sehr variabel. Ein kompletter ACTH-Mangel verursacht beispielsweise schon im Ruhezustand starke Symptome, wohingegen eine partielle ACTH-Defizienz nur in Stresssituationen klinisch manifest werden kann. Liegt eine Beeinträchtigung von einer, mehrerer oder aller (Panhypopituitarismus) endokrinen Zellen vor, stellt sich auch die Klinik der Hypophyseninsuffizienz unterschiedlich dar.

Die Sekretion von LH, FSH, Prolaktin oder GH ist bei der Hypophysitis viel seltener mitbetroffen als die Sekretion von ACTH oder TSH. Wichtig ist, dass man vom Status eines Hormons nie auf die Funktion der anderen schließen kann: (13)

- Die Klinik des ACTH-Mangels präsentiert sich grundsätzlich wie bei der primären Nebenniereninsuffizienz. Ein akutes Eintreten des ACTH-Mangels führt ebenfalls zur Addison-Krise. Zwei wichtige klinische Unterscheidungsmerkmale zwischen sekundärer und primärer Nebenniereninsuffizienz sind jedoch zu beachten. Ein ACTH-Mangel hat keinen Aldosteronmangel zur Folge, wodurch es auch nicht zu Symptomen des Salzverlustes, der Hypovolämie oder der Hyperkaliämie kommt. Des Weiteren führt eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz nicht zu einer reaktiven vermehrten Bildung des Vorläuferpeptids POMC und infolge zu verstärkter Bildung von MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon), wodurch die Patienten in diesem Fall keine Hyperpigmentation, sondern eher ein blasses Hautkolorit aufweisen. Beide Erkrankungen können jedoch eine Hyponatriämie auslösen, da ein verminderter Kortisolspiegel eine übermäßige ADH-Sekretion zur Folge haben kann.
- Liegt ein Mangel an TSH vor, so kommt es infolge auch zu einem Mangel an den Schilddrüsenhormonen Thyroxin ( $T_4$ ) und Trijodthyronin ( $T_3$ ) und somit zu Müdigkeit, Verlangsamung von Bewegungen und Sprache, Kälteintoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme, Haarverlust, Bradykardie und/oder Verminderung der kardialen und respiratorischen Belastungsfähigkeit. Auch neurologische Symptome, Zyklusstörungen, verminderte Libido und erektil Dysfunktion, trockene Haut, Heiserkeit und Ödembildung im Gesichtsbereich oder der Zunge sind typische Symptome des Hypothyroidismus. Hypothyroidismus kann metabolische Entgleisungen wie Hyponatriämie, Hyperlipidämie, Anämie oder Hypokoagulabilität zur Folge haben.
- Eine insuffiziente FSH- und LH- Sekretion bei Hypophysitis manifestiert sich als sekundärer oder hypogonadotroper Hypogonadismus. Bei Frauen zeigt sich dieser als Zyklusstörung oder Amenorrhoe bis zu Infertilität, als Hitzewallungen, vaginale Atrophie sowie Brustgewebs- und Knochendichteabbau. Männliche Patienten zeigen eine Unterfunktion des Hodens, die sich als Infertilität, Abgeschlagenheit, Libidoverlust, Hitzewallungen und Verlust der Muskelmasse manifestiert. Ein Mangel an Wachstumshormon (GH, Somatotropin) wirkt sich bei Erwachsenen weniger stark aus als bei Kindern. Eine Abnahme der Knochendichte und der Muskelmasse und eine Erhöhung des Fettgewebeanteils sowie Störungen der psychologischen Funktionen können jedoch zu einer erhöhten Mortalität der Betroffenen führen.
- Ein Prolaktinmangel ist nur bei stillenden Patientinnen klinisch auffällig. Wird ein erniedrigter Serum-Prolaktin-Spiegel bestimmt, kann dieser als Marker für eine schwere Hypophyseninsuffizienz gewertet werden.

### 5.2.2.1. Checkpoint-Inhibitor assoziierte Hypophysitis

Die Hypophysitis ist ein entzündliches Geschehen, das zu einer strukturellen und funktionellen Zerstörung der Hirnanhangdrüse und oft auch des umgebenden Gewebes führt. Sie kann abhängig von der Ätiologie in primäre und sekundäre Formen unterteilt werden.

Die primäre Hypophysitis oder auch Autoimmun Hypophysitis kann in drei Subtypen unterschieden werden. Die häufigste der drei Subtypenformen ist die Lymphozytäre Hypophysitis, bei der es zur Bildung von Autoantikörpern gegen die Zellen der Hirnanhangdrüse und eine Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen in der Hypophyse kommt. Die differentialdiagnostische Abgrenzung von hypophysären Adenomen, Metastasen, oder granulomatösen Prozessen ist hierbei wichtig und oft anspruchsvoll. Die granulomatöse Hypophysitis sowie die IgG4-assozierte Hypophysitis stellen ebenso Unterformen der primären Hypophysitis dar. (15)

Eine sekundäre Form ist die Xanthomatöse Hypophysitis, welche durch Zysten der Rathkeschen Tasche verursacht wird. Weiters existiert seit der Einführung neuer Immuntherapien die Hypophysitis durch Checkpointinhibitoren (auch „immune-related adverse event“ (irAE)). Die Checkpoint-Inhibitor-Hypophysitis unterscheidet sich klinisch von der autoimmunvermittelten Hypophysitis. Die Komplikation wird laut aktuellen Studien bei Verwendung des CTLA-4 Inhibitors Ipilimumab mit einer Inzidenz von circa 3,2 Prozent, bei den PD-1-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab mit einer Inzidenz von circa 0,4 Prozent und bei dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab mit einer Inzidenz von unter 0,1 Prozent beobachtet. Die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab zeigt eine Inzidenz von 6,4 Prozent. Betrachtet man die Gesamtzahl der mit diesen Therapeutika behandelten Patienten, so zeigt sich die Erkrankung nur bei einer Minderheit. (16)

Die nicht endokrinologische klinische Symptomatik der Hypophysitis besteht vor allem aus subakuten Kopfschmerzen. Auch die Assoziation mit anderen Immunerkrankungen, das Auftreten während der Schwangerschaft, das gleichzeitige Vorliegen einer isolierten Nebenniereninsuffizienz, von Symptomen des Diabetes Insipidus (Polyurie, Nykturie, Polydipsie) oder ein bitemporaler Gesichtsfeldausfall (Hemianopsie) kann wegweisend für die Diagnosestellung sein. Die Hypophysitis als IRAE manifestiert sich meist rasch innerhalb von Wochen bis Tagen nach dem Start der Therapie und führt zu einer geringen Vergrößerung der Hypophyse, wodurch es hier seltener zu Sehstörungen oder Diabetes Insipidus-ähnlichen Symptomen kommt.

Bei schweren entzündlichen Reaktionen kann eine begleitende aseptische Meningitis auftreten. Im Zusammenhang mit schweren Kopfschmerzen und Meningismuszeichen kann eine Lumbalpunktion aufschlussreich sein und bei einer lymphozytären Hypophysitis beispielsweise das Bild einer lymphozytären Pleozytose darstellen. Bildgebende Befunde zeigen häufig eine geringgradige, diffuse und nicht abgrenzbare Vergrößerung der Hypophyse im Vergleich zu Befunden des Hypophysenadenoms, sowie eine deutliche Verdickung des Hypophysenstiels. (15)

### 5.2.3. Tertiäre Nebenniereninsuffizienz

Tertiären Ursachen der Nebenniereninsuffizienz liegt eine verringerte Sekretion des Kortikotropin-Releasing-Hormons zugrunde. Die häufigste Ursache hierfür ist das abrupte Absetzen einer Langzeithandtherapie mit systemischen oder lokal angewandten Glukokortikoid-Präparaten. Dadurch kommt es zu einer langfristigen Downregulation der hypothalamischen CRH-Produktion, die auch noch lange nach Therapieende bestehen bleiben kann. Schon ab einer Behandlungsdauer von drei Wochen mit über etwa 10 mg Hydrokortison pro Tag ist diese Reaktion des Körpers mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Die glukokortikoidinduzierte Nebenniereninsuffizienz muss daher in jedem Fall anamnestisch ausgeschlossen werden. Die hypophysäre ACTH-Produktion ist bei diesem Krankheitsbild ebenfalls insuffizient. (17)

Nach der Heilung eines Cushing Syndroms kann ebenfalls eine Unterfunktion der Hormonsekretion im Hirn und der Hirnanhangsdrüse eintreten. Das Cushing-Syndrom ist ein klinisches Krankheitsbild, das beispielsweise durch hypophysäre (Morbus Cushing) oder ektopen ACTH-produzierende Tumoren, oder durch kortisolproduzierende Nebennierenrindentumoren verursacht werden kann. Nach der Tumorentfernung sinkt die Blut-Kortisol-Konzentration ab, aber die Hypothalamus-Hypophysen-Achse kann nach langer Zeit der Inaktivität nicht adäquat auf die neue Situation mit einer erhöhten Hormonproduktion reagieren.

Benigne Tumoren des Hypothalamus können durch verdrängendes Wachstum die Funktionsfähigkeit des Hypothalamus einschränken. Ein typischer Tumor mit verdrängendem Wachstum ist das Kranipharyngeom, das eine gutartige Neubildung aus Rest-Strukturen der hypophysären Embryonalentwicklung darstellt. (18)

Auch beim Prader Willi Syndrom kommt es mitunter zu Symptomen der tertiären Nebenniereninsuffizienz. Das vergleichsweise selten auftretende Syndrom ist durch eine angeborene fehlende Hormonfreisetzung im Hypothalamus aufgrund einer sporadisch auftretenden Genmutation am Chromosom 15 charakterisiert. (19)

Substanz	Beispielname	Wirkdauer	Wirkstärke
Cortisol	Hydrocortison®	1 ½ – 6 Std.	1
Cortison	Cortisonacetat®	2 – 8 Std.	0,8
Prednisolon	Decortin H®	3 – 24 Std.	5
Prednison	Decortin®	3 – 24 Std.	4
Methylprednisolon	Urbason®	3 – 24 Std.	5
Dexamethason	Fortecortin®	3 ½ – 72 Std.	ca. 30

Abbildung 5: Glukokortikoid-Äquivalenzdosen (Willenberg H, Hahner S, Beuschlein F, et al. Therapie mit Glukokortikoiden. <https://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php> [Stand 12.06.2022, 15:54])

### 5.3. Adrenogenitales Syndrom

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) oder auch die angeborene Nebennierenrinden-Hyperplasie, ist ein Überbegriff für eine Gruppe von unterschiedlichen Stoffwechselerkrankungen, die zu einer Störung der Hormonsynthese in der Nebennierenrinde führen.

Die häufigste Form wird durch einen Mangel des Enzyms 21-Hydroxylase verursacht, die über 90 Prozent der beschriebenen AGS-Fälle ausmacht. Die klassische Form des AGS manifestiert sich in der Neonatalperiode oder in den ersten Lebenstagen. Die nicht klassische oder leichter ausgeprägte Form manifestiert sich erst im Laufe der Kindheit, in der Jugend oder im Erwachsenenalter. Daten von ungefähr 6,5 Millionen Neugeborenenuntersuchungen weltweit zeigen ein durchschnittliches Auftreten der Erkrankung in einer von 15.000 Lebendgeburten.

Bei ungefähr 67 Prozent der Patienten mit klassischem AGS wird ein Salzverlustsyndrom festgestellt, 33 Prozent dieser Patientengruppe stellen sich klinisch ohne Salzverlustsyndrom dar. (20)

Die 21-Hydroxylase ist vor allem in der Nebenniere. Bei einer Funktionseinschränkung dieses Enzyms kann in der Nebenniere meist nur ein geringer Anteil an 17-Hydroxyprogesteron in Kortisol oder auch 11-Deoxycortisol, umgewandelt werden. Dieser Schritt ist jedoch essenziell in der Kortisolproduktion und kann durch kein anderes Enzym effektiv ersetzt werden. Aufgrund der daraus folgenden niedrigen Kortisolkonzentration im Blut kommt es durch den verringerten negativen Feedbackmechanismus der HHN-Achse zu einem Anstieg der ACTH-Sekretion. Nun wird die Nebenniere wiederum zur Produktion der Kortisolvorstufen angeregt. Da diese Vorstufen aber nicht weiter Richtung Gluko- und Mineralokortikoide verstoffwechselt werden können, werden die überschüssigen Proteine zur Androgensynthese weitergeleitet. Der Mangel an 21-Hydroxylase führt daher auch zu einer Überproduktion von Androgenen in der Nebennierenrinde. Die Mutation des Gens CYP21-A2, das für die Expression der 21-Hydroxylase zuständig ist, wird autosomal rezessiv vererbt. Heterozygote Genträger zeigen eine geringere Symptomatik als homozygote Genträger. (21)

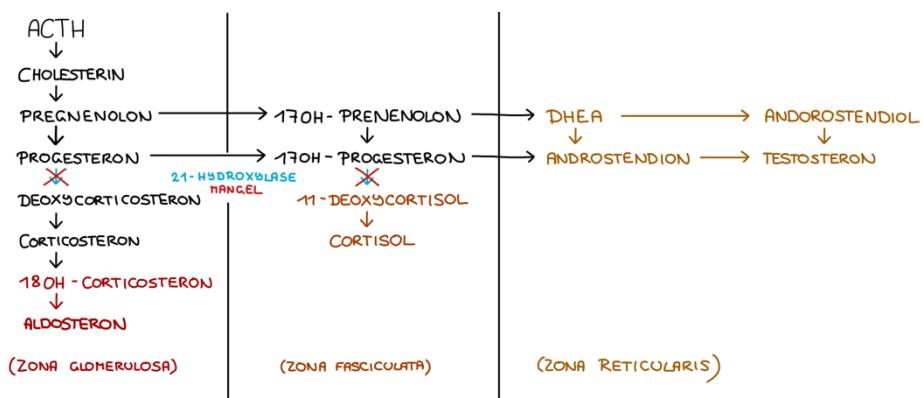


Abbildung 6: Hormonproduktion der Nebenniere und deren Störung bei AGS

Die klinische Darstellung der Erkrankung kann abhängig von der Restaktivität der 21-Hydroxylase sowohl mild als auch sehr schwerwiegend ausfallen. Grundsätzlich werden drei übergeordnete Phänotypen beschrieben: Das klassische AGS mit Salzverlust, das klassische AGS ohne Salzverlust, auch einfacher virilisierender Typ genannt, und das nicht klassische spät manifestierende AGS.

Weibliche Neugeborene mit klassischem Phänotyp (mit oder ohne Salzverlustsyndrom) zeigen typischerweise Veränderungen im Genitalbereich wie die Hypertrophie der Klitoris oder unzuordnbare Genitalien aufgrund des bereits während der Schwangerschaft bestehenden Androgen-Überschusses. Aus diesem Grund wird die Erkrankung oft schon frühzeitig diagnostiziert. Männliche Neugeborene mit AGS sind von dieser Symptomatik seltener betroffen, jedoch kommt es hier häufiger zu einer Hyperpigmentierung der Haut.

Bei undiagnostizierten Neugeborenen mit klassischem AGS und Salzverlust manifestieren sich häufig in den ersten sieben bis vierzehn Lebenstagen Symptome wie Wachstumsverzögerung, Dehydratation, Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Bleibt die Erkrankung weiterhin unbehandelt, ist das Risiko einer adrenalen Krise stark erhöht. Diese wird auch als Salzverlust-Krise bezeichnet. Typische klinische und laborchemische Zeichen der Salzverlust-Krise sind Erbrechen, Durchfall, Hypotonie, hypovolämischer Schock, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, metabolische Azidose oder Hypoglykämie.

Wird das klassische AGS ohne Salzverlust nicht erkannt, erscheinen im Laufe der ersten vier Lebensjahre bei männlichen Patienten klinische Zeichen wie ein unverhältnismäßiges Größenwachstum und die vorzeitige Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Achsel- und Schambehaarung). Klinische Zeichen des Androgenüberschusses bei weiblichen Kindern und Jugendlichen sind Akne, Hirsutismus (männlich wirkende Körperbehaarung) und Zyklusstörungen. Außerdem haben Kinder mit unbehandeltem Adrenogenitalem Syndrom aufgrund der hohen Sexualhormonproduktion ein erhöhtes Risiko für zu schnell voranschreitendes Knochenwachstum, vorzeitigen Epiphysenschluss und infolge für eine kleine Statur. Eine verminderte Glukokortikoidproduktion kann sekundär ebenfalls zu vermindertem Größenwachstum beitragen.

Bei Kindern mit nichtklassischem Typ des AGS können sich in jedem Alter Zeichen des Androgen-Überschusses manifestieren. Im Regelfall sind Betroffene jedoch älter und zeigen eine gering ausgeprägte Symptomatik. Weibliche Erwachsene mit nichtklassischem Typ leiden häufig an Akne, Hirsutismus, Zyklusstörungen oder verminderter Zeugungsfähigkeit. Männliche Patienten sind in vielen Fällen asymptomatisch. (20)



Abbildung 7: Hirsutismus (Wolff, H. Akne, Hirsutismus und Aloperie bei Frauen. ästhet dermatol kosmetol 4, 2012: 35–44)

## 5.4. Addison-Krise

Patienten, die an Nebenniereninsuffizienz erkrankt sind, können eine lebensbedrohliche Komplikation, die Addison-Krise, erleiden. Hierbei kann die Hormonproduktion der Nebennierenrinde dem erhöhten Bedarf an Glukokortikoiden im Stress nicht mehr nachkommen.

Definitionsgemäß ist die Addison-Krise eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes assoziiert mit Hypotonie und weiteren Symptomen, die sich innerhalb von ein bis zwei Stunden nach parenteraler Glukokortikoid-Verabreichung wieder zurückbilden oder zumindest verbessern.

Eine retrospektive Studie aus Deutschland zur Häufigkeit des Auftretens der Addison-Krise berichtete von einer ungefähren Häufigkeit von 6,3 pro 100 Patienten-Jahren (22).

Auslöser sind Zustände, die mit vermehrtem physischem oder psychischem Stress einhergehen, wie beispielsweise Operationen, Traumata, starke körperliche Belastungen und Erkrankungen aller Art. Häufige Trigger sind vor allem gastrointestinale Infekte und andere infektiöse Erkrankungen. Das abrupte Absetzen oder das Vergessen der Glukokortikoid-Medikamente kann ebenfalls eine solche Krise auslösen. (23)

Die wichtigsten klinischen Symptome sind die Arterielle Hypotonie und die Orthostatische Hypotension aufgrund von Hypovolämie, die meist im Zusammenhang mit einem systolischen Blutdruckabfall von mehr als 20 mmHg unter den Normwert oder generell unter 100 mmHg auftreten. Weitere typische Symptome und Befunde der Addison-Krise sind akute abdominelle Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Bewusstseinseinschränkung, Fieber und Elektrolytentgleisung wie Hyponatriämie, Hypokaliämie und/oder Hypoglykämie. Manche Patienten zeigen jedoch nur milde Symptome wie Müdigkeit, Bauch-, Rücken- oder Gliederschmerzen. (23)

## 6. Fallstudie 1

### 6.1. Fallbericht

Eine 28-jährige Patientin wurde im Jänner 2019 in die Notaufnahme des Ordensklinikums Linz vom Hausarzt wegen Verdachts auf Clostridien-Enteritis eingewiesen und kam in Begleitung der Mutter. Seit fünf Tagen litt die Patientin unter Durchfall und Erbrechen.

In der Anamnese berichteten die Patientin und ihre Mutter von einem Krankenhausaufenthalt im Dezember 2018. Der damalige Grund für die Aufnahme waren das kurzzeitige Auftreten eines einseitigen Visusverlusts und einer plötzlichen Schwäche und Sensibilitätsstörung der linken Hand. Weitere Symptome waren Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen sowie Schwindel beim Aufstehen. Eine MRT des Schädels konnte die neurologischen Symptome mit einer stattgefundenen TIA in Verbindung bringen. Im Labor zeigte zusätzlich sich eine begleitende Hyponatriämie und Hypotonie. Außerdem war ein damals gemessener ACTH-Wert um das Zehnfache erhöht gewesen, weswegen ein Verdacht auf eine Hormonmangelsituation bestand. Weitere Untersuchungen seien zu dessen Abklärung jedoch nicht durchgeführt worden. Die Patientin erhielt damals eine parenterale Therapie mit Heparin, die die Symptomatik positiv beeinflusste. Im Laufe des stationären Aufenthalts entwickelte die Patientin Husten und Atemnot als Anzeichen einer im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Lungenentzündung. Die Patientin wurde antibiotisch mit Ampicillin und Sulbactam behandelt und nach klinischer Besserung entlassen.

Die aktuelle Symptomatik trat drei Wochen nach Beginn der antibiotischen Therapie auf. Die Frage nach kürzlich aufgetretenen Umgebungserkrankungen oder neu zugelegten Haustieren verneinte die Patientin. Sie habe außerdem in letzter Zeit auch keine Auslandsreisen vorgenommen. Die Patientin bemerkte laut eigenen Beobachtungen auch keine Veränderungen bezüglich der Körperbehaarung, der Libido oder der Menstruation.

Die Patientin gab in der Anamnese zudem Migräneattacken ohne Aura, sowie eine Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow) mit Müdigkeit und Abgeschlagenheits-Gefühl an. Diese sei vor zwei Jahren erstmalig aufgetreten und seitdem mit Carbimazol (Thiamazol) 5 mg 3-0-0 behandelt worden. In der Medikamentenanamnese gab die Patientin außerdem die Einnahme von Thrombo-ASS (Acetylsalicylsäure) 50 mg 1-0-0 zur Rezidivprophylaxe seit dem ischämischen Geschehen an.

Die Patientin zeigte bei der klinischen Untersuchung einen leicht reduzierten Allgemeinzustand und wirkte deutlich dehydriert. Sie präsentierte sich wach, allseits orientiert und grob neurologisch unauffällig, war jedoch deutlich depressiv und antriebslos.

Bei Aufnahme fieberte die Patientin nicht, sie war jedoch hypoton bei einem Blutdruck von 90/60 mmHg, einer Pulsfrequenz von 100/min und einer Sauerstoffsättigung von 98 Prozent bei Raumluft. Die klinische Untersuchung mit Auskultation des Herzens, der Lunge und des Abdomens zeigte keine Auffälligkeiten. Bei der Inspektion der Haut konnten keine Pigmentveränderungen festgestellt werden. Es wurden keine Auffälligkeiten im Bereich der Schilddrüse sowie keine suspekten Lymphknoten getastet. Der von der Patientin beschriebene Stuhl war wässrig, aber ohne Blutbeimengung und zeigte aktuell eine stündliche Frequenz. Bei einem Gewicht von 55,3 kg und einer Körpergröße von 165 cm lag der BMI mit 20,5 im Normalbereich.

Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel lag mit 95 mg/dl im Normbereich (70 - 126 mg/dl). Die initiale arterielle Blutgasanalyse zeigte eine metabole Azidose mit respiratorischer Kompensation bei einem erniedrigten pH-Wert von 7,35 (7,37 - 7,45), einer verminderten Bikarbonat-Konzentration von 18,2 mmol/l (21,0 - 26,0 mmol/l), einem verringerten pCO<sub>2</sub> von 28 mmHg (32 - 42 mmHg) und einem Base Excess von -8,6 mmol/l (-3,0 - +3,0 mmol/l) bei einer Anionenlücke von 15 mmol/l im Normalbereich (10 - 20 mmol/l). Die Natrium-Konzentration war mit 117 mmol/l (135 - 150) deutlich erniedrigt. Der Grund für die metabolische Azidose der Patientin war vermutlich der durch den Durchfall verursachte gastrointestinale Verlust von Flüssigkeit und Bikarbonat. Mithilfe von Hyperventilation und Abatmen von CO<sub>2</sub> glich die Patientin die Azidose teilweise aus. Die Symptomatik und die Laborkonstellation ließen darauf schließen, dass die Hyponatriämie schon länger als 48 Stunden bestand. Es handelte sich um eine schwere, chronische Hyponatriämie.

Der Patientin wurden 500 ml Ringerlaktat-Lösung parenteral verabreicht, die schnell zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes führten. Daher konnte von einem extrazellulären Volumenmangel ausgegangen werden. Folglich bestand hier eine hypovoläme Hyponatriämie. In diesem Fall muss die Serum-Natrium-Konzentration langsam angehoben werden, um einer zentralen pontinen Myelinolyse vorzubeugen. Die Patientin wurde auf die IMCU (Intermediate Care Unit) des Krankenhauses verlegt, wo sich die Symptomatik langsam verbesserte.

Die Serum-Natrium-Konzentration lag mit 119 mmol/l drastisch unter dem Normwert (135 - 150) und die Serum-Osmolarität war mit 251 mosm/kg (280 - 300 mosm/kg) deutlich verringert. Die Chlorid-Konzentration war mit 92 mmol/l (95 - 115 mmol/l) ebenfalls vermindert. Die Kalium-Konzentration lag mit 4,9 mmol/l im Normbereich (3,3 - 5,2 mmol/l). Ebenso zeigte sich eine Harnsäureretention mit einer Serum-Konzentration von 8,0 mg/dl, wie sie bei Exsikkose nicht selten vorkommt. Die Harn-Osmolarität und Natrium-Konzentration im Spontanharn mit 253 mosm/kg (50 - 1200 mosm/kg) und 35 mmol/l (über 20 mmol/l) sprach für einen extrarenalen Flüssigkeits- und Natriumverlust. Der Entzündungsparameter CRP war gering erhöht mit 2,0 mg/dl (< 1,0 mg/dl). Ein Toxinnachweis im Stuhl der Patientin zeigte einen positiven Clostridium-difficile-Toxin A und B. Nachweise auf weitere Erreger wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Yersinien wurden in einer Routine-Stuhlkultur ausgeschlossen. Das Differentialblutbild, die übrigen Nierenfunktionswerte sowie Serumeiweißwerte, Leberfunktionsparameter,

Pankreaslipase, Lipid- und Knochenstoffwechselwerte, und Infektionsdiagnostik auf HIV und Hepatitis A, B, C und E zeigten sich unauffällig. Zur Überprüfung des Morbus Basedow wurde TSH, T3, und T4 gemessen und lagen im Normbereich, Schilddrüsenantikörper waren nicht mehr nachweisbar, somit bestand eine Komplettremission.

Troponin I war mit Werten bis zu 105 ng/l stark erhöht (unter 26 ng/l), ebenso der Kreatinkinase-Wert mit 265 U/l (1 - 145 U/l). Das wiederholte EKG zeigte eine suspekte Morphologie der T-Welle, weswegen ein ischämisches Geschehen ausgeschlossen werden musste. Die Echokardiografie zeigte eine unauffällige links- und rechtsventrikuläre Funktion bei regelrechter Größe beider Vorhöfe und Ventrikel ohne Hinweise auf Wandbewegungsstörung. Eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz konnte detektiert werden, die jedoch keinen Krankheitswert hat. Im Thorax Röntgen war ein verdichtetes Areal im rechten unteren Feld zu erkennen, welches einerseits ein Hinweis auf die kürzlich stattgefundene Pneumonie, aber auch ein Zeichen für eine neu aufgetretene Aspirationspneumonie aufgrund des Erbrechens sein könnte.

Zur Abklärung der Nebenniereninsuffizienz wurde eine Messung von Kortisol und ACTH veranlasst, wobei ein auffällig geringer Serum-Kortisolwert von 0,4 µg/dl (normal über 2,7 µg/dl zwischen 16 - 20 Uhr) und eine stark erhöhte ACTH-Plasma-Konzentration von 785 pg/dl (normal 0,4 - 4.0 pg/dl) gemessen wurden. Dieser Befund sprach für einen chronischen Hypokortisolismus mit einer akuten Entgleisung der Erkrankung (Addison-Krise) aufgrund der rezenten Clostridien-Enteritis, die höchstwahrscheinlich durch die Antibiotikatherapie verursacht worden war. Bei den vorliegenden Laboruntersuchungen war ein Synacthen®-Test als Beweis nicht zwingend notwendig, da der eindeutig erhöhte ACTH-Spiegel bereits die Verdachtsdiagnose bestätigte.

Im Labor der Patientin bei nur leicht erhötem CRP-Wert keine eindeutigen Anzeichen auf eine schwere akute Entzündungsreaktion nachweisen ließen.

Eine sekundäre Genese der Erkrankung konnte somit vorerst nicht festgestellt werden und eine primäre Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) mit autoimmuner Ursache war bei der Patientin sehr wahrscheinlich. Die Kombination eines Morbus Addison mit einem Morbus Basedow bei der Patientin konnte als Polyglanduläres Autoimmun-Syndrom Typ 2 interpretiert werden.

Die medikamentöse Behandlung der Patientin umfasste einerseits eine parenterale Substitutionstherapie mit Hydrokortison (anfangs 100 mg 1-1-1) sowie eine orale Fludrocortisongabe (0.1 mg 1-0-0). Eine orale antibiotische Therapie mit Metronidazol (500 mg 1-1-1) wurde für 10 Tage verabreicht. Unter der Kortisontherapie stieg die Serum-Natrium-Konzentration langsam an. Im Verlauf der nächsten Tage verbesserte sich der klinische Zustand zunehmend und die Patientin wurde auf die internistische Normalstation verlegt.

Im Konsil mit einem Facharzt für Endokrinologie am Tag nach der Übernahme wurde Hydrokortison auf 50 mg 1-1-1 reduziert und nach fünf Tagen eine Umstellung auf orale Verabreichung von Hydrokortison (10 mg 2-0-1) verordnet. Die Patientin erhielt einen Notfallausweis und wurde über das Vorgehen beim Auftreten einer neuerlichen Addison-Krise aufgeklärt.

Die Sekundärprophylaxe nach TIA mit Acetylsalicylsäure wurde auf 100 mg täglich gesteigert, ebenso wie die Behandlung der Hyperthyreose bei Autoimmunthyreoiditis mit Carbimazol (5 mg 3-0-0). Zur Behandlung der Depression wurde der Patientin eine psychologische Betreuung angeboten. Die Patientin wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen. Weitere Kontrolluntersuchungen wurden bereits vereinbart, in denen die weiterführenden Untersuchungen der Nebenniereninsuffizienz stattfinden sollten, um eine mögliche autoimmune Genese abzuklären.

Ein Monat später kam die Patientin zur ersten Kontrolluntersuchung. Nun wurde die Steroid-21-Hydroxylase-Autoantikörper-Konzentration im Blut gemessen, die sich mit 1:40 leicht erhöht zeigte (normal unter 1:20). Die Patientin fühlte sich nun gesund und in guter Stimmung bei stabilem Gewicht und einem Blutdruck von 110/80 mmHg. Für den Notfall fühlte sich die Patientin gut geschult und trug immer ihren Notfallausweis mit sich. Eine Laborkontrolle der Nieren-, Leber-, Herz- und Schilddrüsenwerte zeigte einen leicht erhöhten Renin/Plasma-Quotienten und gering erhöhte GOT- sowie TSH-Werte. Zur Verlaufskontrolle der Hypothyreose wurden eine Schilddrüsen-Szintigrafie und -Sonografie angeordnet, um eine iatrogene Leber- und TSH-Werterhöhung aufgrund einer zu starken thyreostatischen Therapie auszuschließen. Carbimazol wurde abgesetzt.

Zur neuerlichen Kontrolle erschien die Patientin nach 6 Monaten mit regelrechtem Szintigrafie- und Sonografie-Befund. Die Leber- und Nierenfunktionsparameter, Schilddrüsenwerte fT3, fT4, TSH, TAK, TPO, und TRAK wurden gemessen. Hierbei zeigte sich ein erhöhter Spiegel von TRAK (TSH-Rezeptor-Autoantikörper) mit 1,90 U/l (unter 1,50 U/l), die übrigen Werte lagen im Normbereich.

Bei der folgenden Kontrolluntersuchung sechs Monate später wurden wiederholt die Laborparameter fT3, fT4, TSH, die Leber- und Nierenfunktionsparameter, sowie die Elektrolyte bestimmt, wobei alle Werte im Normalbereich lagen.

Nach sechs Monaten erzählte die Patientin bei einer weiteren ambulante Kontrolle von einer psychisch bedingten Stresssituation. Sie hatte sich auffällig kränklich gefühlt und als zusätzlich Übelkeit und Schüttelfrost eintraten, verabreichte sie sich die Hydrokortison-Selbstinjektion. Daraufhin verbesserte sich ihr Zustand bereits nach kurzer Zeit wieder. Die Laborbefunde zeigten sich auch diesmal unauffällig. Wiederholt wurde eine Laborkontrolle sechs Monate später durchgeführt. Im Rahmen einer Menstruationsschmerzattacke zeigten sich Zeichen einer möglichen Addison-Krise mit Erbrechen und Herzklopfen. Mithilfe der Hydrokortison-Eigeninjektion verschwanden die Symptome innerhalb einer Viertelstunde. Im Labor zeigte sich wieder eine hyperthyreote Stoffwechsellage, woraufhin Thiamazol neuerlich verordnet wurde (5 mg 2-0-0). Die Patientin war nun mit ihrer Erkrankung vertraut und konnte ihren Alltag ohne maßgebliche Einschränkungen weiterführen und wird nun in regelmäßigen Abständen hierorts weiterbetreut.

## 6.2. Diskussion

### 6.2.1. Diagnostik des Morbus Addison

Die Hyponatriämie war in der Akutsituation der besorgniserregendste Laborbefund der Patientin. Eine Hyponatriämie ist per Definition eine Absenkung der Serum-Natrium-Konzentration unter 135 mmol/l. Ab einer Serum-Natrium-Konzentration von unter 120 mmol/l spricht man von einer schweren Hyponatriämie. Die ersten Symptome wie Müdigkeit, Verwirrtheit und Appetitlosigkeit können schon bei leichter Hyponatriämie auftreten. Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Zittern und Krampfanfälle sind erste Zeichen für das Auftreten eines Hirnödems bei schwerer Hyponatriämie. Besteht eine Hyponatriämie länger als 48 Stunden, wird sie als chronische Hyponatriämie bezeichnet, bei einer Dauer von unter 48 Stunden als akute Hyponatriämie. Diese Unterscheidung ist vor allem für das therapeutische Management essenziell. Bei chronischer Hyponatriämie kann es außerdem zu Langzeit-Komplikationen wie Osteoporose und Knochenbrüchen kommen.

Die Bestimmung des Volumenstatus ist von zentraler Bedeutung für die Beurteilung der Hyponatriämie dieser Patientin, denn diese ist vor allem ein Zeichen für eine Störung des Wasserhaushalts. Davon ausgehend kann eine Hyponatriämie in eine hypervolämische, hypovolämische und normovolämische Form unterteilt werden. Um den Volumenstatus zu überprüfen, wird in der Labordiagnostik die Serum-Osmolarität herangezogen. Sie wird maßgeblich durch die Natrium-Konzentration und seine begleitenden Anionen (Chlorid und Bikarbonat) bestimmt. Die Serum-Osmolarität liegt beim Gesunden zwischen 285 und 295 mosmol/l. Bei Hypervolämie ist die Serum-Osmolarität erniedrigt, wohingegen sie bei Hypovolämie erhöht ist. Durch eine Verminderung der extrazellulären Osmolarität bei einer hypotonen Hyponatriämie entsteht ein osmotischer Gradient, der zu einer Flüssigkeitsverschiebung von extra- nach intrazellulär führt. (24)

Das ZNS reagiert am empfindlichsten auf Flüssigkeitsverschiebungen und auf schnelle Veränderungen der Osmolarität. Eine schwere Hyponatriämie, die innerhalb von wenigen Stunden auftritt, kann zu einem Hirnödem und intrakranieller Druckerhöhung führen. Bei Hirndruckwerten von über 20 mmHg sind das Auftreten von Anfällen und Bewusstseinseinschränkungen bis hin zum Koma aufgrund von Einklemmungen des Zwischenhirns und des Hirnstamms möglich. Bleibt die Hyponatriämie bestehen, so adaptieren sich die Zellen des Gehirns mithilfe des Transports von intrazellulären Elektrolyten und osmotisch aktiven Substanzen in den Extrazellularraum innerhalb von 24 bis 48 Stunden. Die Osmolarität des Intra- und Extrazellularraumes wird somit wieder auf dasselbe Niveau gebracht und das Zellvolumen sinkt dementsprechend wieder auf Normalwerte ab. Diese Adaption ermöglicht ein Überleben des Hirngewebes bei minimalem Hirnödem. (25)

Die Tatsache, dass die Patientin anamnestisch bereits eine Hyponatriämie und einen erhöhten ACTH-Wert bei der letzten stationären Aufnahme erwähnte, ließ vermuten,

dass die Hyponatriämie auf dem Boden eines chronischen Hypokortisolismus (isolierter Mangel an Kortisol) oder Hypokortizismus (Mangel an Kortisol und Aldosteron) stattfand. Liegt ein Hypokortisolismus vor, so könnte eine gastrointestinale Clostridieninfektion zu einem gesteigerten Bedarf an Glukokortikoiden führen, der nicht vom Körper ausgeglichen werden kann. Die Patientin litt außerdem seit fünf Tagen unter Erbrechen und Diarröh. Hierdurch wird die Hyponatriämie durch den Salzverlust über den Gastrointestinaltrakt noch verstärkt. Eine zusätzliche Harndiagnostik kann aufschlussreich sein, um die Art des Flüssigkeits- und Natriumverlustes festzustellen. Liegt die Harn-Osmolarität weit unter dem Normwert, handelt es sich höchstwahrscheinlich um einen renalen Wasser- und Salzverlust. Ist die Osmolarität des Harns jedoch gleichbleibend oder erhöht, kommen vor allem extrarenale Flüssigkeits- und Natriumverluste infrage. Eine hypovoläme Hyponatriämie wird durch gemeinsamen Wasser- und Natriumverlust verursacht. Der Flüssigkeitsverlust kann über die Nieren, über den Gastrointestinaltrakt oder über die Haut geschehen. (24)

Die Patientin erlitt eine Addison-Krise, da die latent vorhandene und im Verlauf manifeste Nebenniereninsuffizienz nicht diagnostiziert worden war. Eine ausführlichere Anamnese und klinische Untersuchung hätte möglicherweise bereits typische Zeichen der Nebenniereninsuffizienz zeigen können. Ein weiterer Grund für die verzögerte Nebenniereninsuffizienzdiagnostik bei der Patientin war wahrscheinlich der Umstand, dass die Hypokortisolismus-Symptomatik auch mit den Symptomen der Clostridien-Enteritis erklärt hätte werden können.

Die klinische Verdachtsdiagnose der Nebenniereninsuffizienz kann mit einer morgendlichen Serum- oder Plasma-Kortisol-Messung überprüft werden. Ab einem Blut-Kortisolwert von über 140 nmol/l (5 µg/l) ist das Vorliegen der Erkrankung äußerst unwahrscheinlich (alle Werte gelten für erwachsene Patienten, außer bei anderer Betitelung).

Ergänzend zeigt eine morgendliche Messung der Plasma-ACTH-Konzentration bei einer Erhöhung über den Wert von ungefähr 66 pmol/l (10 bis 60 ng/l) einen maximalen Stimulus der Kortisolbildung an. Erhöhte Dehydroepiandrosteron-Konzentrationen im Blut können ebenso einen Hinweis auf das Vorliegen einer primären Nebenniereninsuffizienz geben, jedoch kann dieser Blutwert allein nicht zur Diagnosesicherung verwendet werden. (4)

Zur Bestätigung der Diagnose der Nebenniereninsuffizienz, oder auch des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) wird ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Zeigen die Voruntersuchungen bereits sehr eindeutige Ergebnisse, muss der Test jedoch nicht zwingend durchgeführt werden. Das Verfahren wird auch Synacthen®-Test genannt, wobei Synacthen® der Handelsname des verwendeten synthetischen Peptids ist, das aus den ersten 24 Aminosäuren des endogenen ACTH-Peptids besteht. Dieser Test wird als Goldstandard zur Diagnose der primären Nebenniereninsuffizienz angesehen und hat einen hohen Evidenzgrad.

Der Test ist leicht anwendbar und kann grundsätzlich zu jeder Tageszeit durchgeführt werden. Der Patient muss in nüchternem Zustand und ohne die potenziell verordnete morgendliche Glukokortikoideinnahme zum Test erscheinen. Standardmäßig wird hier

der Serum-Kortisol-Spiegel und der 17-OH-Progesteron-Wert (nur bei AGS-Patienten relevant) des Patienten zum Zeitpunkt null, sowie 30 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation von 250 µg Synacthen® gemessen. Wird bei der zweiten oder dritten Messung ein Kortisolwert von unter 20 µg/dl gemessen, ist die Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz bestätigt. Die Diagnose des klassischen AGS kann bei einer Erhöhung des 17-OH-Progesteron-Spiegels auf über 100 ng/ml, die Diagnose des nicht-klassischen AGS bei Werten zwischen 15 und 100 ng/ml 30 oder 60 Minuten nach Verabreichung gestellt werden. Besteht eine manifeste Nebenniereninsuffizienz, muss dem Patienten nach Testende 100 mg Hydrokortison als Bolus verabreicht werden. (Anhang 1)

Der CRH Test ist eine Testmethode zur Unterscheidung der primären und der sekundären Nebenniereninsuffizienz. Jedoch stellt die Untersuchung im Vergleich zur Messung des basalen Kortisolspiegels und zum Synacthen®-Test nur eine weniger sensitive und teurere Alternative dar und wird somit nicht zur Basisdiagnostik empfohlen. In Einzelfällen kann der Test jedoch in Erwägung gezogen werden. Der CRH-Test wird morgens zwischen 07:00 und 08:00 durchgeführt. Der Patient muss bereits 30 Minuten vor Testbeginn ruhig liegen. Zum Zeitpunkt 0, also kurz vor der Verabreichung, wird eine initiale Blutprobe zur ACTH- und Kortisolbestimmung abgenommen. Danach wird 1 µg/kgKG oder 100 µg CRH intravenös innerhalb von 30 Sekunden verabreicht. Im Anschluss werden Blutabnahmen 15, 30, 45, 60 und 90 Minuten nach der Injektion durchgeführt.

Patienten mit einer primären Nebenniereninsuffizienz reagieren auf die Verabreichung von CRH mit einer ACTH-Erhöhung auf die doppelte oder auf die vierfache Konzentration, jedoch ohne Erhöhung des Serum-Kortisol-Wertes über 20 µg/dl oder 27,6nmol/l. Patienten mit sekundärem Hypokortisolismus zeigen hingegen keine Erhöhung beider Werte. (Anhang 2)

Ein serologisches Screening auf eine autoimmune Genese der Nebenniereninsuffizienz und die daraus folgende Diagnose des Polyglandulären Autoimmun Syndroms ermöglichen der Patientin regelmäßige Kontrollen auf weitere autoimmun bedingte Erkrankungen. Bei Vorliegen einer Autoimmunthyreopathie könnten beispielsweise 21-Hydroxylase-Antikörper im Blut gemessen werden, die ein Zeichen für eine Autoimmunreaktion gegen die steroidhormon-produzierenden Zellen der Nebenniere darstellen. Zur Evaluation der Schilddrüsenerkrankung Morbus Basedow wird die Abnahme einer TSH-Antikörper-Serologie empfohlen. (10)

Eine bildgebende Diagnostik mittels Computertomografie oder MRT wurde nicht in Erwägung gezogen, obwohl diese zum Erfassen sekundärer Ursachen des Morbus Addison durchaus sinnvoll gewesen wäre. Hierdurch hätte beispielsweise ein Hypophyseninfarkt, eine verdrängende Raumforderung im Hypophysengebiet, sowie das Sheehan-Syndrom nicht ausgeschlossen werden können.

### 6.2.2. Therapie des Morbus Addison

Die initiale Therapie der hypotonen Hyponatriämie ist das Anheben der Serum-Natrium-Konzentration. Ein schnelles Anheben des Natriumspiegels mit hypertoner Kochsalzlösung als parenterale Infusion führt bei akuter Hyponatriämie zu einer Reduktion des Hirnödems und beugt so einer potenziell lebensbedrohlichen zerebralen Schädigung vor, kann aber auch zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen. Beim Erhöhen der extrazellulären Natrium-Konzentration im Falle einer chronischen Hyponatriämie soll die Wiederaufnahme von Elektrolyten in das Zellinnere und der Anstieg der intrazellulären Osmolarität auf den ursprünglichen Normalwert bis zu einer Woche dauern. Ein zu schnelles Anheben der Plasma-Natrium-Konzentration kann zum Untergang der Myelinscheiden und infolge der Nervenzellen des Pons im Hirnstammbereich führen, auch zentrale pontine Myelinolyse genannt. Innerhalb von 12 Stunden nach zu schneller Natrium-Substitution kommt es dabei in den Astrozyten des ZNS zur Proteinaggregation und DNA-Fragmentierung und letztendlich zur Apoptose. (24)

Um die Addison-Krise ursachengerecht zu behandeln, wird die unverzügliche Verabreichung einer parenteralen Hydrokortison-Injektion von 50 bis 100 mg empfohlen, sobald typische Symptome auftreten. Weiters sollte eine sofortige Flüssigkeitssubstitution erfolgen. Die Hydrokortison-Verabreichung soll mindestens über die nächsten 24 Stunden mittels kontinuierlicher parenteraler Therapie weitergeführt werden. Eine akute Substitution der Mineralokortikoide ist bei der Addison-Krise nicht empfohlen, da Hydrokortison auch eine mineralokortikoid Wirkung zeigt. Spricht der Patient nicht oder nur wenig auf die Glukokortikoidtherapie an, so müssen andere Krankheitsursachen wie eine Sepsis ausgeschlossen werden. Nach Stabilisierung des Allgemeinzustandes des Patienten soll eine gründliche Diagnostik und eine kausale Dauertherapie der Nebenniereninsuffizienz erfolgen. (23)

Die Erhaltungstherapie der primären Nebenniereninsuffizienz besteht aus einer Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Substitution. Generell empfohlen wird eine orale Verabreichung von Hydrokortison (15-25 mg) oder Kortison-Acetat (20-35 mg), aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen pro Tag. Die Höchstdosis soll am Morgen nach dem Aufwachen eingenommen werden, die zweite am frühen Nachmittag (im Verhältnis von zwei Dritteln zu einem Drittel).

Eine individuelle Anpassung an die Bedürfnisse des Patienten ist möglich und erwünscht. Hierbei soll vor allem auf Körpergewichtszunahme, das Auftreten Orthostatischer Hypotension, Müdigkeit und Energieflosigkeit geachtet werden. Klinische Zeichen eines Glukokortikoid-Überschusses wie Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Osteoporose, periphere Muskelatrophie, arterielle Hypertonie, Dehnungsstreifen, multiple Hämatome und depressive Verstimmung sollen ebenso überprüft werden. (4)

Die Therapie der Hypothyreose erfolgte über eine medikamentöse Blockade der Schilddrüsenhormonsynthese mit oralen Thyreostatika. Die Evaluation der

Hypothyreose soll bei klinisch unauffälligen Patienten mit Morbus Addison erst nach einigen Monaten der Kortisolsubstitution passieren, denn durch Hypokortisolismus kann es zu erhöhten TSH-Konzentrationen kommen. Ebenso kann eine suffiziente Glukokortikoidtherapie in manchen Fällen zu einer euthyreoten Stoffwechselleage bei initial hypothyreoten Patienten führen. (10)

Beim Vorliegen einer Mineralokortikoid-Defizienz wird eine orale Mineralokortikoid-Substitution empfohlen, beispielsweise Fludrokortison mit einer Anfangsdosis von 50-100 µg/Tag. Zeigt der Patient Salzhunger, orthostatische Hypotension, Ödembildung oder pathologische Blutelektrolytwerte, kann die Therapie dementsprechend eskaliert werden. Eine Salzrestriktion ist nicht indiziert, da eine vermehrte Salzaufnahme in diesem Fall ausgleichend auf den renalen Salzverlust wirken kann. Bei Patienten, die aufgrund der Fludrokortisontherapie zu Hypertonie neigen, wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bleibt der Blutdruck des Patienten trotz reduzierter Fludrokortisontherapie hoch, wird eine antihypertensive Therapie nahegelegt. (26)

Bei Patientinnen soll eine zusätzliche Anamnese von Libido-Verminderung, depressiver Verstimmung oder starker Müdigkeit erfolgen. In diesem Falle kann eine zusätzliche orale Substitution von DHEA (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) gestartet werden. Bringt die Therapie nach sechs Monaten keine maßgebliche Besserung der Symptome, sollte DHEA wieder abgesetzt werden. DHEA kann im morgendlichen Serum vor Einnahme der täglichen Dosis gemessen werden.

Generell sollte jeder Addison-Patient jährlich bei einem Facharzt für Endokrinologie auf Zeichen und Symptome einer Über- oder Unterdosierung der Therapie kontrolliert werden.

Im Management des Morbus Addison wird eine großzügige individuelle Anpassung der Glukokortikoid-Einnahme im Krankheitsfall, perioperativ sowie in Stresssituationen empfohlen. In diesem Fall sind die Nebenwirkungen einer kurzzeitigen Überdosierung der Glukokortikoidtherapie zweitrangig und die Prävention einer Addison-Krise steht an erster Stelle. (4)

Neue Therapieansätze, die sich vor allem zur Langzeitbehandlung der Nebenniereninsuffizienz eignen, sind neu entwickelte Substitutionspräparate mit zweiphasischer (Plenandren®) oder mit langanhaltender und verzögerter (Chronocort®) Glukokortikoidausschüttung. Bei primärer Nebenniereninsuffizienz ist vor allem Plenandren® das bevorzugte Präparat, da dieses Medikament die beste Anpassung des Blut-Kortisolspiegels an dessen physiologische Ausschüttung mit einer einmaligen Tabletteneinnahme am Morgen ermöglicht. (27)

### 6.2.3. Prävention der Addisonkrise

Der Patientin wurde nach Stabilisierung des Allgemeinzustands eine ausführliche Schulung angeboten, um ein gutes Krankheitsverständnis und einen guten Umgang mit kritischen Situationen zu erwerben. Eine qualitativ hochwertige und regelmäßig wiederholte Schulung könnte einer neuerlichen Addison-Krise der Patientin vorbeugen.

Sogar bei Patienten, die eine ordnungsgemäße Schulung erhalten, liegt laut einer deutschen Studie die Häufigkeit der Addison-Krise bei 8,3 Episoden pro 100 Patientenjahren. Die Mortalität der Addison-Krise lag in dieser Studie bei ungefähr 6 Prozent. Daher werden eine ausführliche Schulung und ein striktes Selbstmanagement zur Verbesserung der Morbidität und Mortalität empfohlen. (28)

Jeder Patient, der an einer Nebenniereninsuffizienz erkrankt ist, muss durch den behandelnden Arzt und dessen klinische Abteilung ein umfassendes Angebot an Präventionsmaßnahmen zur Prävention einer Addison-Krise erhalten und absolvieren. Hierbei erstellte die Österreichische Gesellschaft für Endokrinologie (ÖGES) und die Arbeitsgruppe der Pädiatrischen Endokrinologie und Diabetologie in Österreich (APED) im Konsensusdokument die im Folgenden zusammengefassten Maßnahmen: (29)

- Das Aushändigen eines Notfallpasses: „Steroid Emergency Card“ und bei Bedarf eines Notfallarmbands, welche immer mitgetragen werden sollen;
- Die Ausstattung mit einem Hydrokortison-Notfallset, bestehend aus einer Einmalspritze mit 100 mg Hydrokortison zur subkutanen oder intramuskulären Injektion, mindestens drei Tagesdosen des einzunehmenden Glukokortikoid-Präparates;
- Eine Schulung des Patienten und der Angehörigen, bei der die grundlegenden Informationen über die Erkrankung, die Steigerung der Glukokortikoidtherapie in Krankheits- oder Stresssituation, die Einhaltung der „Sick Day Rules“, und die Selbstinjektion von Hydrokortison im Notfall erlernt werden sollen;
- Die Aushändigung von Informationen der Schulung als Behandlungsleitlinie in schriftlicher Form, die auch patientenfremdem Gesundheitspersonal gezeigt werden kann;
- Die Versorgung mit Notfalltelefonnummern des betreuenden endokrinologischen Teams und der geschulten Angehörigen;
- Regelmäßige Wiederholungstermine der Schulung, die im Optimalfall jährlich stattfinden soll.

In der Nebenniereninsuffizienz-Schulung wird dem Patienten die Anpassung der Medikamenteneinnahme in Stresssituationen, bei Belastungen und in akuten Krankheitsfällen nähergebracht. Weiters soll jeder Patient instruiert werden, wie das Glukokortikoid-Injektionskit in Notfallsituationen angewandt wird. Die Schulung erfolgt durch den behandelnden Arzt. In jährlichen Wiederholungen wird das vorhandene Wissen der Patienten abgeprüft und gegebenenfalls aufgefrischt. Die „Sick Day Rules“ sollen als Leitfaden in der Schulung durchgesprochen werden: (29)

1. Die Verdopplung der täglich eingenommenen Glukokortikoid-Dosis bei akuten Erkrankungen, die mit Fieber, Bettruhe oder Antibiotikatherapie einhergehen. Leichte Infekte erfordern keine Dosisanpassung. Bei Fieber über 39 Grad Celsius soll die Dosis verdreifacht werden. Eine ausreichende Zufuhr von Flüssigkeit, Elektrolyten und Kohlehydraten ist in diesen Situationen ebenfalls essenziell. Diese Anpassung soll so lange fortgesetzt werden, bis sich der klinische Allgemeinzustand des Patienten deutlich bessert.
2. Bei schweren Erkrankungen, längerem Durchfall oder Erbrechen, beeinträchtigtem Bewusstsein oder Unfällen soll die mitgeführte „Notfallspritze“ mit 100 mg Hydrokortison verabreicht werden. Daraufhin ist sofort medizinische Hilfe (wenn möglich im behandelnden Krankenhaus) aufzusuchen. Auch in diesem Fall sollen die nichtmedikamentösen Maßnahmen wie bei Regel Nummer eins erfolgen. Bei plötzlichem Erbrechen ist die vorher verabreichte Dosis nochmals einzunehmen.
3. Ist der Patient einer nicht routinemäßigen körperlichen Belastung (Tageswanderung, intensive sportliche Betätigung, hohe Hitze) oder psychisch belastenden Ereignissen ausgesetzt, muss die tägliche Dosis um 5 bis 10 mg Hydrokortison erhöht werden. Die Dosis kann bei Bedarf auch auf 20 mg weiter gesteigert werden.
4. Beim Arbeiten im Nachschichtbetrieb soll die Einnahme von Hydrokortison an den Schlaf/Wachrhythmus des Patienten angepasst werden.
5. Die Glukokortikoidtherapie darf unter keinen Umständen pausiert werden.

<b>Zeichen eines drohenden Corticoid-Mangelzustandes</b>	<b>Wichtige Informationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen</li> <li>■ Unterzuckerungen (Kälteschweißigkeit, Herzrasen, Hunger)</li> <li>■ niedriger Blutdruck, Schwundel</li> <li>■ Antriebsarmut, Reizbarkeit oder Apathie</li> <li>■ Gewichtsabnahme</li> <li>■ Flüssigkeitsmangel</li> <li>■ langsamer Herzschlag</li> <li>■ Kreislaufkollaps</li> <li>■ Schock mit tiefer Bewusstlosigkeit</li> <li>■ Verschiebung der Blutsalze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Impfungen sind grundsätzlich entsprechend den Empfehlungen der STIKO uneingeschränkt möglich, bei lieberhafter Impfreaktion sollte die Glucocorticoid-dosis gesteigert werden.</li> <li>■ Hydrocortison wird u.a. in der Leber durch das Enzym CYP3A4 abgebaut. Bei längfristiger Einnahme von Medikamenten, die die Aktivität von CYP3A4 erhöhen (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskrautextrakt, Miltacine), muss ggf. die Hydrocortison-Dosis gesteigert werden. Bei Medikamenten, den Abbau verlangsamen (z.B. Fluconazol, Voriconazol, Cafrthrinacin, Aprepitant, Verapamil, Clemastatin, Itraconazol, Monuron, mizoranol), muss die Dosis reduziert werden. Die Dosiseinsparung sollte jeweils mit dem behandelnden Endokrinologen besprochen werden.</li> <li>■ Im Rahmen einer Schwangerschaft muss die Corticoid-Dosis individuell angepasst werden und eine engmaschige endokrinologische Betreuung der Patientin/des Patienten gewährleistet sein.</li> </ul>
<b>Die Behandlung des Patienten erfolgt durch</b>	
Hausarzt	
betreuende endokrinologische Institution	
Datum/Unterschrift behandelnder Arzt	Aktualisiert im Dezember 2016.

**NOTFALL-AUSWEIS**  
für Patienten mit einer Hormonersatztherapie bei  
Erkrankungen der Hirnanhangdrüse oder der Nebennieren  
**EMERGENCY HEALTH CARD**  
for patients with hormone replacement therapy due to diseases  
of the pituitary or adrenal gland

Dieser Patient leidet an einer Insuffizienz des hypophysären-adrenalen Systems, d.h. einem Mangel an Cortisol.

This person is suffering from a disease of the pituitary-adrenal system. In emergency situations a glucocorticoid (at least 100 mg hydrocortisone) has to be administered immediately i.v. or i.m. The patient might carry an emergency ampoule or suppository for rectal application with him/her.



Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.  
[www.glandulae-online.de](http://www.glandulae-online.de)

Mitglied der ACHSE  


**Bei Komplikationen bitte umgehend die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder einen Notarzt kontaktieren.**

Abbildung 8: Notfallausweis Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Vorderseite

Foto	<b>Diagnose</b>																					
	<b>Dauerhafte Substitution (Dosis/Tag)</b>																					
Name / surname	Vorname / first name																					
1.	Glucocorticoid																					
2.	Mineralocorticoid (nur für Patienten mit primärer NN-Insuffizienz)																					
3.	L-Thyroxin																					
4.	Sexualhormon																					
5.	Somatotropin																					
6.	Desmopressin																					
weitere wichtige Medikamente																						
<b>Situations, in denen ein Corticoid-Mangel droht, der mit der Gabe von Hydrocortison (oder im Notfall mit jedem anderen Glukokortikoid) substituiert werden muss:</b>																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Feber</td> <td style="width: 10%;">z. B. &gt; 37,5 °C &gt; 38 °C &gt; 39,5 °C</td> <td style="width: 10%;">doppelte Dosis</td> </tr> <tr> <td>geringe Belastung</td> <td>z. B. Erkältung, ungewohnte körperliche Belastung (z. B. weiter Spaziergang, Zahnarztbesuch)</td> <td>vierfache Dosis, Arztkonsultation notwendig!</td> </tr> <tr> <td>mittlere Belastung</td> <td>z. B. Infektion mit ambulanter Antibiotika-Gabe</td> <td>1,5 fache Dosis</td> </tr> <tr> <td>starke Belastung</td> <td>starke ungewohnte körperliche Belastung (z. B. Bergwandern)</td> <td>dreifache Dosis (aber mind. 60 mg) Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!</td> </tr> <tr> <td>sehr starke Belastung</td> <td>schwere Infektion mit intravenöser Antibiotika-Gabe</td> <td>100 mg i.v. und anschließend weitere 100 mg in 24 h Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!</td> </tr> <tr> <td>Operationen</td> <td>ambulant (Lokalanästhesie) stationär (Vollmarkose)</td> <td>mehrfaches Erbrechen / Durchfall =&gt; 100 mg intravenös, intramuskulär oder subkutan Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!</td> </tr> <tr> <td>Kinder</td> <td></td> <td>20 mg am OP Tag OP-Tag: 100 mg i.v. vor Narkoseeinleitung, gefolgt von 20 mg/24 h Nach OP: 100 mg/24 h, L.v. dann aufgestellte doppelte Dosis für 48 h dann Reduktion je nach Klinik 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche L.v./24 h</td> </tr> </table>		Feber	z. B. > 37,5 °C > 38 °C > 39,5 °C	doppelte Dosis	geringe Belastung	z. B. Erkältung, ungewohnte körperliche Belastung (z. B. weiter Spaziergang, Zahnarztbesuch)	vierfache Dosis, Arztkonsultation notwendig!	mittlere Belastung	z. B. Infektion mit ambulanter Antibiotika-Gabe	1,5 fache Dosis	starke Belastung	starke ungewohnte körperliche Belastung (z. B. Bergwandern)	dreifache Dosis (aber mind. 60 mg) Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!	sehr starke Belastung	schwere Infektion mit intravenöser Antibiotika-Gabe	100 mg i.v. und anschließend weitere 100 mg in 24 h Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!	Operationen	ambulant (Lokalanästhesie) stationär (Vollmarkose)	mehrfaches Erbrechen / Durchfall => 100 mg intravenös, intramuskulär oder subkutan Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!	Kinder		20 mg am OP Tag OP-Tag: 100 mg i.v. vor Narkoseeinleitung, gefolgt von 20 mg/24 h Nach OP: 100 mg/24 h, L.v. dann aufgestellte doppelte Dosis für 48 h dann Reduktion je nach Klinik 100 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche L.v./24 h
Feber	z. B. > 37,5 °C > 38 °C > 39,5 °C	doppelte Dosis																				
geringe Belastung	z. B. Erkältung, ungewohnte körperliche Belastung (z. B. weiter Spaziergang, Zahnarztbesuch)	vierfache Dosis, Arztkonsultation notwendig!																				
mittlere Belastung	z. B. Infektion mit ambulanter Antibiotika-Gabe	1,5 fache Dosis																				
starke Belastung	starke ungewohnte körperliche Belastung (z. B. Bergwandern)	dreifache Dosis (aber mind. 60 mg) Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!																				
sehr starke Belastung	schwere Infektion mit intravenöser Antibiotika-Gabe	100 mg i.v. und anschließend weitere 100 mg in 24 h Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!																				
Operationen	ambulant (Lokalanästhesie) stationär (Vollmarkose)	mehrfaches Erbrechen / Durchfall => 100 mg intravenös, intramuskulär oder subkutan Sofort ärztliche Hilfe erforderlich!																				
Kinder		20 mg am OP Tag OP-Tag: 100 mg i.v. vor Narkoseeinleitung, gefolgt von 20 mg/24 h Nach OP: 100 mg/24 h, L.v. dann aufgestellte doppelte Dosis für 48 h dann Reduktion je nach Klinik 100 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche L.v./24 h																				
Hydrocortison wirkt nur 6-8 Stunden und muss deshalb bei länger anhaltenden Problemen mehrfach gegeben werden. Zumindest bei mehrfachem Durchfall/ Erbrechen ist eine Sofort ärztliche Hilfe und eine parenterale (i.v., i.m. oder subkutan) Gabe von Glucocorticoiden erforderlich!																						

Abbildung 9: Notfallausweis Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Rückseite



Abbildung 10: Notfallausweis der ESE, Deutsch/Englisch (Pilz S, Krebs M, Bonfig W, et al. Notfallausw eis, Notfallmedikation und Informationsmaterial zur Prävention und Therapie der Nebennierenkrise (Addison-Krise): Ein österreichisches Konsensusdokument. J Klin Endokrinol Stoffw. 2022; 15(1): 5–27.)

## 7. Fallstudie 2

### 7.1. Fallbericht

Eine 86-jährige Patientin wurde im Jänner 2022 in reduziertem Allgemeinzustand, mit Schwäche und Frösteln in der gynäkologischen Ambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern Linz vorstellig.

Die Patientin erzählte von einem fortschreitenden Kraftverlust und vermehrten auftretenden Synkopen in den letzten Wochen. Auch Übelkeit und Erbrechen traten in letzter Zeit zunehmend auf. Weitere Symptome seien wiederholte Brustschmerzen. In den letzten Wochen lag kein akutes Infektgeschehen oder sonstiges offensichtliches auslösendes Ereignis vor. Die Patientin erzählt außerdem, dass sie zuhause gut versorgt sei und von einer häuslichen Krankenpflege betreut werde. Die Patientin war bereits bekannt und wurde schon seit Längerem an der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses betreut. Sie erhielt aktuell eine medikamentöse Therapie mit dem Antikörper Adalimumab zur Behandlung eines Endometriumkarzinoms. Die Erstdiagnose war im Juli 2019 gestellt worden. Es wurde bereits eine totale laparoskopische Hysterektomie (Uterusentfernung) mit einer Entfernung der Adnexe und der Sentinellympknoten durchgeführt sowie eine Immuntherapie mit Pembrolizumab initiiert. Pembrolizumab ist ein monoklonaler PD-1 Antikörper („anti-programmed cell death 1“), der zur Klasse der Immuntherapeutika zählt und eine effektive und nebenwirkungsärmere Therapieoption im Vergleich zur Chemotherapie darstellt. Im Verlauf erfolgte ein Umstieg auf Atezolizumab aufgrund von erhöhten Leberfunktionsparametern. Atezolizumab ist wie auch Pembrolizumab ein PD-1-Antikörper und die Umstellung auf dieses Therapeutikum sollte einer Wiederkehr der Nebenwirkungen bestmöglich vorbeugen. Weitere Vorerkrankungen der Patientin waren Polymyalgia rheumatica, (wobei aktuell keine Glukokortikoidtherapie eingenommen wurde), Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, rezidivierende Refluxösophagitis sowie postmenopausal aufgetretene Osteoporose und degenerative Wirbelsäulenveränderungen. Weiters erlitt die Patientin in der Vergangenheit dreimal eine Thrombose der tiefen Beinvenen. Die Patientin hatte keine Allergien. In der Familienanamnese gab die Patientin keine Verwandten mit Endometriumkarzinom oder sonstigen Tumorerkrankungen an. In der gynäkologischen Anamnese berichtete die Patientin vom Eintreten der Menopause mit 53 Jahren und von zwei gesunden Kindern, die spontan und komplikationslos geboren wurden.

In der Ambulanz zeigte sich die Patientin bei vollem Bewusstsein, jedoch in leicht reduziertem Allgemeinzustand und geringgradig kachektischem Ernährungszustand mit den Symptomen Schwitzen, Frösteln und Blässe. Die Patientin war zu Ort, Zeit, Person und Situation orientiert und zeigte keinerlei neurologische Auffälligkeiten. Die Inspektion des Mundes bestätigte die bereits beschriebenen diffus lokalisierten Bläschen im Bereich der Mundschleimhaut. Eine Untersuchung des Herzens und der Lunge ergaben

keine Auffälligkeiten. Beim Abtasten des Bauches zeigte die Patientin leichten Druckschmerz im mittleren Oberbauch, es waren jedoch keine Resistenzen tastbar. Die Nierenlager zeigten keinen Klopfschmerz. Die Operationsnarbe am medianen Unterbauch präsentierte sich in blandem Zustand. Die Untersuchung der Extremitäten ergab keine Einschränkungen der Durchblutung, Sensibilität, Motorik oder periphere ödematöse Veränderungen. Ein beim letzten Aufenthalt angelegter PICC-Katheter zeigte keine lokale Entzündungsreaktion.

Die Patientin wurde stationär aufgenommen. Bei Transfer auf die Station erbrach die Patientin heftig. Im Aufnahmelabor zeigt sich keine Erhöhung der Entzündungsparameter bei einem C-Reaktiven Protein von 0,5 mg/dl (<1,0). Die gynäkologische Untersuchung der Vulva und Vagina wurde durchgeführt und eine Biopsie der bereits anamnestisch beschriebenen ulzerativen Läsionen wurde entnommen. Histologisch ergab die Biopsie keine maligne Entartung. Ein Serum-Kortisol unter 1,0 µg/dl (4,8 - 19,5 µg/dl) und ein Serum-ACTH von 1,5 pg/ml (7,2 - 63,3 pg/ml) wurden gemessen. Die Erniedrigung des Serum-Natrium 122 mmol/l bei unwesentlich verringertem spezifischem Gewicht des Urins (Mittelstrahlurin) von 1008 g/ml (1010 - 1025 g/ml) wies auf eine Volumenmangelsituation hin. Die Dehydratation und Hyponatriämie wurde als Begleitsymptom des Hypokortisolismus gewertet. Des Weiteren wurden TSH, T3, T4, sowie die Herz-, Leber-, Nieren-, Pankreas- und Gerinnungsparameter bestimmt, bei denen keine pathologischen Ergebnisse auffielen. Im Blutbild zeigte sich eine vermutlich durch die Tumorerkrankung induzierte Neutropenie bei einer absoluten Neutrophilenzahl von  $1,53 \times 10^9$  ( $1,6 - 7,0 \times 10^9$ ), bei normwertigem rotem Blutbild. Im Verlauf des Aufenthalts wurden engmaschig wiederholte Laborkontrollen durchgeführt.

Aufgrund dieses Bildes stellte die Gynäkologin die Verdachtsdiagnose einer Hormonmangelsituation, die möglicherweise durch die Immuntherapie ausgelöst worden sein könnte. Die initiale Substitutionstherapie erfolgte durch die gynäkologische Fachärztin und bestand aus einer parenteralen Gabe von 40 mg Dexamethason. Zum Ausgleich der Hypovolämie erhielt die Patientin außerdem eine Infusion mit isotoner Natrium-Chlorid-Lösung. Die Patientin berichtete kurz nach Therapieeinleitung bereits von einer Verbesserung ihres Allgemeinzustandes.

Eine Besprechung mit dem endokrinologischen Facharzt erfolgte zur Diagnosebestätigung. Laut dessen Meinung wiesen Anamnese und die laborchemischen Befunde auf das Vorliegen einer Checkpoint-Inhibitor-induzierten Hypophysitis hin. Zur Diagnosesicherung wurde ein Synacthen®-Test am Nachmittag des Aufnahmetags durchgeführt. Dieser zeigte einen Anstieg des Kortisolwertes von 5,1 µg/dl auf 7,5 µg/dl gemessen, der eindeutig nicht ausreichend für eine normale und adäquate Reaktion der Nebenniere war (< 18 mg). Ein CRH Test wurde nicht durchgeführt, da die Diagnose der Immunmedierten Hypophysitis sehr wahrscheinlich schien. Eine MRT des Schädelns und der sella turcica wurde veranlasst. Bei der Patientin zeigte sich keine morphologische Veränderung der Hypophyse und kein Hinweis auf ein neoplastisches oder infektiöses Geschehen.

Ein Abdomen Röntgen wurde veranlasst. Hierbei wurde der Verdacht auf Koprostase/Obstipation gestellt. Im CT zeigte sich weiterhin eine Komplettremission des Endometriumkarzinoms. Außerdem gab die Patientin im Verlauf des Aufenthalts aufgetretene thorakale Schmerzen mit Ausstrahlung in die linke Armregion an. Zur Abklärung der Brustschmerzen wurde eine laborchemische Kontrolle der Herzenzyme und eine Echokardiografie beim kardiologischen Facharzt veranlasst, wobei beide Untersuchungen keine Hinweise auf Erkrankungen am Herzen zeigen.

Nach der Glukokortikoid-Stoßtherapie (siehe Erstversorgung) und Diagnosebestätigung wurde eine orale Glukokortikoidtherapie mit Hydrokortison 20-10-10 mg täglich gestartet. Aufgrund der Checkpoint-Inhibitor-induzierten Hypophysitis, die eine Immuntherapienebenwirkung vom Grad III darstellt, wurde die bisherige Verabreichung von Atezolizumab vorzeitig beendet. Bei der aktuellen Komplettremission des Tumorrezidivs erhielt die Patientin nun auch keine anderweitige antineoplastische Therapie mehr. Die weitere onkologische Betreuung bestand aus einer dreimonatigen Kontrolluntersuchung. Ebenso wurde der Patientin eine komplementäre onkologische Mitbetreuung angeboten.

Die Patientin klagte am Tag nach Beginn der Therapie jedoch über Schlafstörungen, Hitzewallungen und Herzklopfen. Diese Symptomatik kann bei einer zu hohen Dosierung des Kortisonpräparates als Nebenwirkung auftreten, sodass eine Reduktion auf 20-10-0 mg täglich vorgenommen wurde. Während des weiteren stationären Aufenthalts wurde zur Unterstützung der Flüssigkeitszufuhr nach subjektivem Bedarf isotone Natrium-Chlorid-Lösung parenteral verabreicht. Nach zweitägigem stationärem Aufenthalt ging es der Patientin klinisch bereits besser, jedoch litt sie an anhaltender Übelkeit und an subjektivem Kältegefühl, wobei sich keine laborchemische Korrelation im Sinne einer verminderten Schilddrüsenhormonkonzentration zeigte. Die weiterhin bestehende geringgradige Hypovolämie wurde mit einer Fortführung der parenteralen Flüssigkeitsgabe ausgeglichen. Eine Mineralokortikoidgabe wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Erwägung gezogen, da zuerst eine vollständige Stabilisierung des Allgemeinzustands abgewartet und infolge eine Reduktion der Hydrokortisontherapie auf eine Erhaltungsdosis vorgenommen werden sollte.

Um die Patientin optimal auf die zukünftige Handhabung der Hormonersatztherapie im Lebensalltag sowie beim Eintreten einer Addison-Krise vorzubereiten, wurden die Patientin und ihr Sohn durch eine hierfür ausgebildete Pflegefachkraft noch während des stationären Aufenthaltes in der Handhabung der Kortisoninjektion im Akutfall aufgeklärt. Außerdem wurde der Patientin ein Notfallausweis ausgehändigt, der von ihr in der Geldtasche griffbereit mitgenommen werden kann. Weiters wurde die Patientin informiert, dass sie beim Auftreten jeglicher Beschwerden diese rasch im Krankenhaus abklären lassen soll. Nun fühlte sich die Patientin gut vorbereitet und abgesichert und konnte nach Vereinbarung eines Kontrolltermins in der endokrinologischen Ambulanz aus der stationären Pflege entlassen werden.

## 7.2. Diskussion

### 7.2.1. Diagnostik der Hypophysitis

Die diagnostische Abklärung der Hypophysitis als immuntherapieassoziiertes Ereignis besteht laut aktuellen Leitlinien aus laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen. In jedem Fall sollen die Plasma- oder Serum-Konzentration von ACTH, des morgendlichen Kortisols, TSH, fT4 und die Elektrolyte des Patienten bestimmt werden. Bei Verdacht auf weitere Beeinträchtigungen der hypophysären Hormonproduktion sollte LH, FSH sowie Testosteron bei Männern und Östrogen bei prämenopausalen Frauen bestimmt werden. (16)

Unabhängig von der Ausprägung der Symptomatik ist bei Hypophysitis-Verdacht eine Magnetresonanztomografie des Schädels durchzuführen. Wichtig ist die Inklusion der hypophysären/sellären Schnittbilder, es kann je nach individueller Fragestellung mit oder ohne Kontrastmittelgabe erfolgen. Das typische Bild der Hirnanhangdrüsenerkrankung zeigt eine kontrastverstärkte Vergrößerung des vorderen Hypophysenlappens und ähnelt dem des Hypophysenadenoms. (30)

Liegen bei Patienten nur Symptome einer Nebenniereninsuffizienz ohne Verdacht auf weitere hormonelle Entgleisungen vor, soll eine mögliche autoimmunmedierte Entzündung der Nebenniere abgeklärt werden. Hierfür wird die morgendliche ACTH- und Kortisol-Konzentration, sowie der Natrium-, Kalium-, Glukose- und CO<sub>2</sub>-Spiegel gemessen. Weiters soll ein ACTH-Stimulationstest in Betracht gezogen werden. Zeigt sich eine verminderte Kortisolkonzentration und eine erhöhte ACTH-Konzentration oder eine Veränderung des Elektrolythaushalts, so ist eine Computertomografie der Nebennierenrinde zu veranlassen. Bei schweren metabolischen Entgleisungen oder zusätzlichen systemischen Infektionen muss eine Addison-Krise zeitnah diagnostiziert und behandelt werden. (4)

Generelle Empfehlungen bei Immuntherapie sind die Edukation des Patienten und der Angehörigen bezüglich des Nebenwirkungsprofils von Checkpoint-Inhibitoren bereits vor Therapiebeginn, sowie die Information über typische Symptome der Immuno-related Adverse Events. Ein hoher Level der Aufmerksamkeit für neu auftretende Symptome und ein engmaschiges Monitoring der Patienten ermöglichen eine frühzeitige Erkennung. (31)

### 7.2.2. Therapie der Hypophysitis

Die Behandlung der akuten Hypophysitis besteht aus der ursächlichen und der symptomatischen Therapie der Erkrankung. Zusätzlich ist das therapeutische Vorgehen vom Schweregrad der Schädigung abhängig.

Das Management von Schädigungen des Grads 1 ist das engmaschige Monitoring. In diesem Fall kann die Weiterführung der Immuntherapie in Erwägung gezogen werden. Neurologische, hämatologische und kardiale Auffälligkeiten bedürfen jedoch einer sofortigen fachärztlichen Abklärung. Schädigungen des Grads 2 sind eine eindeutige Indikation zum Stopp der Checkpoint-Inhibitortherapie. Zeigen sich die Symptome rückläufig, kann eine Wiederaufnahme der Immuntherapie in Erwägung gezogen werden. Treten die Symptome jedoch sehr rasch und ausgeprägt auf, soll kein erneuter Therapieversuch stattfinden. Bei Patienten mit Schädigungen vom Schweregrad 3 oder 4 sollte die Checkpoint-Inhibitortherapie nicht erneut gestartet werden. (31)

Die Substitution der vermindert ausgeschütteten Hormone muss individuell an die Mangelzustände des Patienten angepasst werden. Liegt ein sekundärer Hypokortisolismus vor, wird laut Leitlinie die Substitution analog zum primären Hypokortisolismus empfohlen. Diese besteht aus Hydrokortison bei normal-gewichtigen Personen oral 10 bis 20 mg morgens, 5 bis 10 mg am frühen Nachmittag. Bei Hypothyreose darf die Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie erst einige Tage nach Therapiestart mit Hydrokortison erfolgen. Weiters muss die Schilddrüsenmedikation bei gleichzeitiger Kortisongabe anhand der fT<sub>4</sub>-Serum-Konzentration langsam auftitriert werden, um einen adäquaten therapeutischen Effekt zu erhalten. Bei sekundärem Hypogonadismus ist eine adäquate Substitution von Testosteron bei männlichen Patienten oder Östrogen bei weiblichen prämenopausalen Patientinnen mit individueller Einstellung möglich. (31)

Liegt eine schwerwiegende Schädigung der Hypophyse (oder anderer Organe) vor, ist eine zusätzliche orale Stoßtherapie mit Prednisolon oder Methylprednisolon 1 bis 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich empfohlen. Diese sollte über 4 bis 6 Wochen deeskaliert werden. Diese hochdosierte Glukokortikoidtherapie soll die Autoimmunreaktion hemmen und somit die weitere Schädigung des Organs verhindern. Kommt es 48 bis 72 Stunden nach Behandlungsbeginn zu keiner ausreichenden Besserung der Symptome, kann eine immunsuppressive Therapie mit Infliximab in Betracht gezogen werden. (31)

Von einer vollständigen Heilung kann nicht in jedem Fall ausgegangen werden. Ein teilweises bis komplettes Wiedererlangen der endokrinen Funktion ist laut rezenten Studien in seltenen Fällen möglich (32). Bei vielen Patienten zeigt sich eine Remission der entzündlichen Aktivität der Erkrankung in der Bildgebung schon nach Abbruch der Immuntherapie, die Hypophyseninsuffizienz war jedoch in den meisten Fällen irreversibel. (33)

## 8. Fallstudie 3

### 8.1. Fallbericht

Eine 38-jährige Patientin wurde im Herbst 2021 in der Notfallaufnahme des Ordensklinikums der Barmherzigen Schwestern Linz vorstellig. Die Patientin klagte über seit einem Monat bestehende Rücken- und Flankenschmerzen und ein subjektives Krankheitsgefühl. Seit diesem Morgen waren auch Schüttelfrost und ein Kälte- und Schwächegefühl hinzugekommen. Die Patientin hatte außerdem einmalig erbrochen.

In der Anamnese erzählte die Patientin von einer Impfung mit dem COVID-19-mRNA-Impfstoff Spikevax (Moderna Biotech) im August 2021, nach der es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen war. Als die Rückenschmerzen erstmalig auftraten, besuchte die Patientin den Hausarzt, der einen Verdacht auf eine Nierenbeckenentzündung äußerte. Ein verstärkter oder häufigerer Harndrang, Schmerzen beim Harnlassen oder vermehrter nächtlicher Toilettengang werden von der Patientin aktuell jedoch nicht beschrieben. Der Hausarzt veranlasste einen Uriculttest zur Bestimmung der Bakterienbesiedelung im Harn und aufgrund eines positiven Ergebnisses verordnete er eine orale Antibiose mit Lidaprim. Daraufhin stellte sich jedoch keine deutliche Besserung der Symptomatik ein. In der Krankengeschichte berichtete die Patientin von einer Nebenniereninsuffizienz bei Adrenogenitalem Syndrom mit Salzverlust, das bereits kurz nach der Geburt diagnostiziert wurde. Zur Hormonsubstitution nahm die Patientin bisher täglich 10 mg Hydrokortison ein (eine halbe 20 mg Hydrokortison-Tablette morgens). Da die Patientin im Umgang mit der Kortisol-Substitution bereits gut geschult war, hätte sie selbst die eingenommene Dosis in den letzten Tagen von 10 mg auf 20 mg morgens erhöht. Gestern habe sie jedoch trotzdem einmal erbrochen, heute zweimal. Ein Erbrechen der Hydrokortison-Tabletten konnte deswegen nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Erkrankung der Patientin ist eine bereits seit circa 20 Jahren bestehende Psoriasis vulgaris, wobei die Patienten aktuell keine Symptomverschlechterung äußert.

Die Patientin präsentierte sich in der Notfallaufnahme in reduziertem Allgemeinzustand und leicht somnolent (benommen), jedoch allseits orientiert. Im klinischen Status wurde ein Blutdruck von 147/99 mmHg bei einer Herzfrequenz von 103 Schlägen pro Minute gemessen. Die Herzaktion zeigte sich auskultatorisch rein, rhythmisch, normofrequent ohne Auffälligkeiten. Beim Abhören der Lunge hörte der untersuchende Arzt ein vesikuläres Atmen in allen Quadranten ohne suspekte Geräusche. Der Bauch war weich und nicht druckschmerhaft, aber die Patientin spürte beim Perkutieren des Flankenbereichs einen leichten Klopfschmerz. Die Untersuchung der Wirbelsäule ergab weder Druck- noch Klopfschmerzen auf oder neben den Wirbelfortsätzen, auch in der neurologischen Untersuchung zeigten sich keine Auffälligkeiten. Weder Beinödeme noch neu aufgetretene Hautveränderungen wurden festgestellt. Die vorbestehende

Psoriasis zeigte sich auf einige wenige Prädilektionsstellen begrenzt und die Patientin berichtete von keiner wesentlichen Progression der Symptome in den letzten Monaten.

Die Patientin zeigte keine erhöhte Temperatur, die Sauerstoffsättigung lag bei 95 Prozent. Bei einer Blutgasanalyse fiel eine stark reduzierte Natrium-Konzentration von 109 mmol/l (135 bis 145 mmol/l) auf. Weiters wurde eine respiratorisch kompensierte metabole Azidose bei vergrößertem Base Excess und erniedrigtem pH-Wert bei einem unauffälligen postprandialen Blutzuckerwert festgestellt (Siehe Tabelle 11-1). Ein EKG zeigte keine pathologischen Veränderungen. Der Patientin wurden oral je eine Tablette Xanor (Alprazolam) 0,25 mg zur Beruhigung und Hydrokortison 10 mg, sowie eine parenterale Infusion mit 250 mg isotoner Kochsalzlösung (0,9% Natrium-Chlorid) verabreicht. Zur weiteren Behandlung wurde die Patientin auf die internistische Intensivstation aufgenommen. Auf der Intensivstation wurde die labordiagnostische Abklärung mittels mehrfacher Blutabnahmen und einer Harnprobe veranlasst. Im Blutbild zeigten sich keine neuen Auffälligkeiten, auch Leberfunktionsparameter und die Serum-Eiweiß-Konzentration befanden sich im Normbereich. Der Harnstreifentest zeigte keine Auffälligkeiten, die auf einen akuten Harnwegsinfekt hindeuten könnten. Auch die Osmolalität und die Natrium-Konzentration des Harns lagen im Normalbereich, wodurch eine erhöhte Ausscheidung von Natrium über die Niere ausgeschlossen werden konnte.

Gase				Niere/Elektrolyte			
pO <sub>2</sub> (T)	+	128	mmHg (70-100)	Osmolalität/Sp.Harn	224	mosm/kg (50-1200)	
pCO <sub>2</sub> (T)	-	16	mmHg (32-43)	Natrium/Sp.Harn	48	mmol/l	
O2-Sättigung (gem.)		97.0	% (95.0-99.0)	Harn			
Oxyhämoglobin		97.0	% (95.0-99.0)	Mittelstrahlharn	ja		
Methämoglobin	-	0.3	% (0.4-1.5)	Glukose (TS)	normal		
Deoxyhämoglobin		2.8	% (1.0-5.0)	Eiweiss (TS)	negativ		
COHb	-	0.0	% (0.5-2.5)	Bilirubin (TS)	negativ		
Hämoglobin/Blutgase		14.4	g/dl (13.5-17.5)	Urobilinogen (TS)	normal		
Standard Bicarbonat		20.3	mmol/l (21.0-26.0)	Nitrit (TS)	negativ		
Base-Excess	-	-5.9	mmol/l (-3.0-3.0)	Erythrozyten (TS)	10 /µl		
Natrium/Blutgase	-	109	mmol/l (135-150)	Leukozyten (TS)	negativ		
Kalium/Blutgase		4.7	mmol/l (3.2-5.2)	Ketone (TS)	15 mg/dL		
ionisiertes Calcium	-	1.11	mmol/l (1.17-1.37)	pH-Wert (TS)	7.0	** (5.0-7.0)	
Chlorid/Blutgase	-	82	mmol/l (95-115)	Dichte (TS)	-	1.007 g/ml (1.010-1.025)	
Laktat/Blutgase		1.3	mmol/l (0.5-2.0)	Uricult-Keimzahl	negativ		
Glukose/Blutgase		92	mg/dl (70-100)				
Hämatokrit/Blutgase		38	% (35-50)				
pH-Wert/Blutgase (T) +	+	7.54	** (7.37-7.45)				
Abnahme		arteriell					
Temperatur		37.0	°C				

Tabelle 8-1: Befund der arteriellen Blutgasanalyse der Patientin in der Notaufnahme

Tabelle 8-2: Befund der Harndiagnostik der Patientin nach Aufnahme auf die Intensivstation

Bei Verdacht auf eine akute Entgleisung der Nebenniereninsuffizienz erhielt die Patientin zweimalig 25 mg Hydrokortison parenteral. Weiters erfolgte eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution mit isotoner Kochsalzlösung 1500 ml täglich. Nach Therapieeinleitung besserte sich der Allgemeinzustand der Patientin rasch und deutlich. Am Folgetag wurde die Hormontherapie auf Hydrokortison 10 mg 2-1-0,5 zur oralen Einnahme umgestellt, sowie eine engmaschige Kontrolle des Natriumspiegels mittels Blutgasanalysen arrangiert. Zur Thromboseprophylaxe wurde Lovenox 40 mg 0-0-1 s.c. verordnet. Pantoprazol 20 mg 1-0-0 wurde prophylaktisch zur Schonung der Magenschleimhaut bei kontinuierlicher Tabletteneinnahme verschrieben. Im Verlauf des Aufenthalts zeigte die Patientin einen adäquaten Anstieg der Natrium-Konzentration, jedoch bei anhaltend erhöhtem Base Excess und reduzierter Bikarbonat-Konzentration im Rahmen der respiratorisch kompensierten metabolen Azidose.

Am zweiten Tag des intensivmedizinischen Aufenthalts zeigte die Patientin einen leicht erhöhten Kalium-Wert von 5,5 mmol/l (3,2 - 5,2 mmol/l). Die Hyperkaliämie wurde als eine Folge der Nebennierenkrise angesehen, weswegen die Kalium-Konzentration voraussichtlich durch die Hydrokortison-Behandlung wieder in den Normalbereich sinken sollte. Die Blutzuckerwerte blieben weiterhin normal.

pO2 (T)	-	+	119	+	115	+	125	+	120	+	118	+	106	mmHg	(70-100)
pCO2 (T)	-	-	24	-	22	-	24	-	27	-	25	-	30	mmHg	(32-43)
O2-Sättigung (gem.)	97.0				98.0		97.0		97.0		98.0		97.0	%	(95.0-99.0)
Oxyhämoglobin	97.2				97.3		97.1		97.1		97.6		97.2	%	(95.0-99.0)
Methämoglobin	-	0.2	-	0.1	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	0.1	%	(0.4-1.5)
Deoxyhämoglobin	2.6			2.3		2.9		2.9		2.4		2.7	2.7	%	(1.0-5.0)
COHb	-	0.0	-	0.2	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0	0.0	%	(0.5-2.5)
Hämoglobin/Blutgase	-	13.3		14.4		12.9		13.3		13.6		13.2	g/dl	(13.5-17.5)	
Standard Bicarbonat	-	20.6	-	19.0	-	18.7	-	21.5		21.1	-	24.7	mmol/l	(21.0-26.0)	
aktueller Bicarbonat	16.7	:	14.6	-	14.9	-	18.3	-	17.4				mmol/l	(21.0-26.0)	
Base-Excess	-	-5.5	-	-7.6	-	-8.0	-	-4.4	-	-4.9	-	-0.3	mmol/l	(-3.0-3.0)	
Base-Excess/ecf	-	-7.0	-	-10.0	-	-10.0	-	-6.0	-	-7.0	-		mmol/l	(-3.0-3.0)	
Natrium/Blutgase	-	121	-	116	-	124	-	131	-	132	-	134	mmol/l	(135-150)	
Kalium/Blutgase	4.1	+	5.5		4.5		4.2		3.8		4.5		mmol/l	(3.2-5.2)	
ionisiertes Calcium	1.18		1.17	-	1.14		1.20		1.23		1.31		mmol/l	(1.17-1.37)	
Chlorid/Blutgase	95	-	91		96		102		101		102		mmol/l	(95-115)	
Anionenlücke	13		16		18		15		17		14		mmol/l	(10-20)	
Laktat/Blutgase	1.5		0.8		1.4		0.9	+	2.4		1.3		mmol/l	(0.5-2.0)	
Glukose/Blutgase	+	109	+	109	+	111		95		99		100	mg/dl	(70-100)	
Hämatokrit/Blutgase	40		43		39		40		41		40		%		
pH-Wert/Blutgase (T)	7.45		7.43		7.40		7.44		7.45	+	7.48	" "		(7.37-7.45)	

Tabelle 8-3: Beispiele für Blutgasanalysen der Patientin am Tag 1 (abends), 2, 3, 4, 5 und 6 während des stationären Aufenthalts.

Eine Blutkultur ergab keinen Hinweis auf eine bakterielle Infektion. Die antibiotische Therapie mit Lidaprim wurde daher beendet. Während des intensivstationären Aufenthalts blieb der Blutdruckwert der Patientin leicht erhöht, weswegen ein kontinuierliches Blutdruck- und Herzfrequenz-Monitoring erfolgte. Ein Kontroll-Thorax Röntgen zeigte keine Auffälligkeiten. Die stabile Patientin konnte nach vier Tagen auf die normale internistische Station verlegt werden. Die Patientin war bisher noch nicht in der Lage gewesen, selbstständig eine subkutane Hydrokortison-Verabreichung vorzunehmen. Sie erhielt eine Schulung und bekam einen Notfallausweis. Vor der Entlassung der Patientin wurde der Renin/Aldosteron-Quotient im Serum bestimmt. Die Patientin wurde angewiesen, bis zur nächsten Kontrolle regelmäßige Kontrollen der Blutdruckwerte durchzuführen, um in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Renin/Aldosteron-Quotienten eine Einstellung auf Fludrokortison zur Aldosteron-Substitution vornehmen zu können. Die Patientin konnte nach einer Woche in gutem Allgemeinzustand entlassen werden.

Ein Monat nach dem stationären Aufenthalt kommt die Patientin in guter Verfassung zur Kontrolle in die endokrinologische Ambulanz. In der Anamnese gibt die Patientin an, dass sie seitdem keine Beschwerden hatte, nun mit der Handhabung ihrer Erkrankung keine Probleme mehr gehabt habe und den Notfallpass immer bei sich trage. Im Blutdrucktagebuch beschrieb die Patientin Ruhewerte zwischen 110/80 und 120/90 und somit normotensiv waren. Die während des vorigen Aufenthalts angeforderten Laborparameter zeigten eine starke Erhöhung der Renin-Plasma-Konzentration von 122 pg/ml (2,2 - 38,9 pg/ml) und, sowie der Aldosteron-Serum-Konzentration von 393 pg/ml (3 – 73 pg/ml) bei einem Aldosteron-Renin-Quotient von 3,2 (signifikant erhöht ab <20).

Im aktuellen Labor waren die Werte bereits auf 72,0 und 167 pg/ml gefallen. Der Aldosteron-Renin-Quotient lag nun bei 2,3. Der Androstendion-Serumspiegel mit 2,23 ng/ml (0,49 - 1,31 ng/ml) sprach jedoch für eine weiterbestehende Ansammlung von Kortisolvorstufen im Blut. Progesteron wurde mit 8,9 ng/ml (2 - 12 ng/ml bei Frauen unter Behandlung mit oralen Kontrazeptiva) und Gesamt-Testosteron mit 16 ng/dl (8 - 41 ng/dl) normal gemessen. Die Serum-Natrium-Konzentration mit 137 mmol/l (135 - 150 mmol/l) sowie der restliche Elektrolythaushalt lagen im Normalbereich. Versuchsweise wurde der Patientin eine geringe Aldosteron-Substitution mit Fludrokortison 0,1 mg ¼-0-0 täglich verschrieben, um eine möglichst umfassende und individuelle Therapie zu ermöglichen.

## 8.2. Diskussion

### 8.2.1. Diagnostik des AGS

Die Patientin beschrieb in der Anamnese das Vorgehen des Hausarztes bei erstmaligem Auftreten einer sehr unspezifischen und generalisierten Symptomatik. Die Verdachtsdiagnose des Hausarztes, der Harnwegsinfekt, stellt bei Rückenbeziehungsweise Flankenschmerzen eine plausible Differentialdiagnose dar. Jedoch wären bei Patienten mit bekannter Kortisol-Substitutionstherapie eine ausführliche Anamnese und eine genaue klinische Untersuchung zum Ausschluss von weiteren Differentialdiagnosen nötig gewesen. Diese hätte beispielsweise durch Erstellen eines ausführlichen Blutbefundes inklusive Bestimmung des Blutbildes, der Entzündungsparameter und der Serum-Elektrolyte erfolgen können. Bei unklaren Befunden oder bei klinischer Verschlechterung des Allgemeinzustandes ohne sichere Ursache sollte eine sofortige Überweisung ins Krankenhaus erfolgen. Auch die Anbehandlung des vermuteten Harnwegsinfekts mit einem Antibiotikum bei subjektiv nicht eindeutigem klinischen Beschwerdebild war in diesem Fall nicht eindeutig indiziert.

In der Notaufnahme wurde durch die Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse und der Blutelektrolyte die Hyponatriämie unverzüglich erkannt. In Zusammenschau mit dem in der Anamnese erwähnten Adrenogenitalen Syndrom und der Messung des Plasma-Kortisol- und Plasma-ACTH-Wertes konnte eine sofortige korrekte Anbehandlung der Nebennieren-Krise stattfinden. Das engmaschige Monitoring des Wasser-, Elektrolyt- und Zuckerhaushalts des Körpers, das bei der Patientin durchgeführt wurde, ist bei schweren Krankheitsfällen eine wichtige diagnostische Maßnahme, um eine wiederholte akute Entgleisung rechtzeitig behandeln zu können.

Die Diagnose des Adrenogenitalen Syndroms kann bereits kurz nach der Geburt im Blut durch die Bestimmung der 17-Hydroxyprogesteron-Serum-Konzentration gestellt werden. Dieser Wert ist bereits in einer großen Anzahl an Ländern, auch in Österreich, ein Pflichtbestandteil des Neugeborenenscreenings mittels Filterpapier-Assay. Die am häufigsten angewendete laborchemische Messung mit Serumproben ist die der Fluoroimmunoassay (34). Hierbei zeigen erkrankte Neugeborene typischerweise sehr stark erhöhte Werte, zum Beispiel 3500 - 5000 ng/dL (105 bis 150 nmol/L). Eine Erhöhung auf über 1000 ng/dL (30 nmol/L) kann bereits als signifikant pathologisch gewertet werden. Wird eine pathologische Veränderung im Screeningtest festgestellt, soll laut Empfehlungen eine weiterführende Abklärung erfolgen. (20)

Die Treffsicherheit des Screeningtests ist mitunter abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Zur Diagnosesicherung muss bei positivem Screeningtest das Serum des Neugeborenen untersucht werden. In diesem Fall sollen die 17-Hydroxyprogesteron-Konzentration im Serum, die morgendliche Kortisol-Konzentration, sowie die Elektrolyt-Konzentrationen (vor allem Natrium, Kalium, Chlorid) zum Ausschluss eines Salzverlustsyndroms gemessen werden. Bei suspekten Befunden ist eine

frühestmögliche Einleitung einer Kortisol- und Aldosteron-Substitution, sowie ein Ausgleich der Elektrolytentgleisungen indiziert. Eine eindeutige Differenzierung zwischen dem AGS mit und ohne Salzverlustsyndrom ist nicht in jedem Fall durchführbar und zwingend notwendig, da sich die aktuellen Empfehlungen zum anfänglichen therapeutischen Management nicht unterscheiden.

Zur Diagnosesicherung kann ein Synacthen®-Test (ACTH-Test) durchgeführt werden. Diese Testmethode stellt den Goldstandard der AGS-Diagnostik dar, ist jedoch bei Patienten mit einer eindeutig erhöhten 17-Hydroxyprogesteron-Serum-Konzentration nicht zwingend notwendig. Bei Grenzfällen kann der Test jedoch sinnvoll sein.

In der Pränataldiagnostik kann das AGS mittels Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) oder Chorionzottenbiopsie und einer molekularen Analyse des CYP1A2 Gens der entnommenen Proben erkannt werden. Der Test steht kommerziell zur Verfügung, die Kosten werden aber im pränatalen Setting nicht in jedem Fall von der Krankenversicherung übernommen (35). Eine nichtinvasive Möglichkeit zur pränatalen AGS-Testung ist die molekulargenetische Analyse der zellfreien fetalen DNA im Blut der Mutter, auch NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing) genannt (36).

Bei Kindern und Erwachsenen, die einen klinischen Verdacht auf das nichtklassische AGS zeigen, ist die morgendliche Bestimmung des 17-Hydroxyprogesteron-Spiegels (zwischen 07:30 und 08.00 Uhr) indiziert. In zweiter Linie kann der Synacthen®-Test zur Diagnosebestätigung durchgeführt werden. Normwerte des 17-Hydroxyprogesteron für präpubertäre Kinder liegen unter 115 mg/dl (3,5 nmol/l) und schließen ein AGS zu 95 Prozent aus. Ab einem Wert von über 200 ng/dl (6,0 nmol/l) liegt mit über 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit ein AGS vor (37).

Frauen, die den 17-Hydroxyprogesteronspiegel bestimmen lassen möchten, sollten sich zum Blutabnahme-Zeitpunkt in der follikulären Phase des Zyklus befinden (38)

### 8.2.2. Therapie des AGS

Ein positives AGS-Neugeborenen-Screening-Ergebnis stellt eine absolute Indikation zur Therapieeinleitung dar, um eine potenziell lebensbedrohliche Nebennieren-Krise vorzubeugen. Erfolgt bei nicht eindeutigem Testergebnis keine Therapie, muss zumindest eine regelmäßige Elektrolytkontrolle durchgeführt werden. Die initiale Therapie für Neugeborene mit bestätigtem AGS besteht aus Hydrokortison 20 bis 30 mg/m<sup>2</sup> täglich und Fludrokortison 100 bis 200 mcg täglich und einer individuellen Adaptierung im Verlauf mithilfe von regelmäßigen laborchemischem Monitoring. Weiters soll nach Bedarf ein Ausgleich von Elektrolytentgleisungen durch eine Supplementierung von 2 bis 4 mEq/kg Natrium-Chlorid als isotone Lösung täglich und in mehrere Einzeldosen aufgeteilt verabreicht werden. Liegt bereits eine Nebennieren-Krise beim Neugeborenen vor, ist eine schnellstmögliche Therapie mit parenteraler Verabreichung von 10 bis 20 ml/kg isotoner Natriumchlorid-Lösung oder 5 prozentiger Glucoselösung in isotoner Natriumchlorid-Lösung bei Vorliegen einer Hypotonie oder Dehydratation indiziert. Im Falle einer Hypoglykämie wird die Verabreichung von 5 bis 10 ml/kg 10 prozentiger Glukoselösung empfohlen. Im Verlauf muss die Elektrolyt- und

Blutzucker-Konzentration engmaschig monitiert und im Normbereich gehalten werden. In der adrenalen Krise wird eine anfängliche parenterale Stoßtherapie mit 50 bis 100 mg/m<sup>2</sup> Hydrokortison und eine Fortführung der Anfangsdosis im sechsständigen Abstand empfohlen. Eine Umstellung auf die Langzeittherapie soll erst nach klinischer Stabilisierung und bei normalem Trinkverhalten des Säuglings erfolgen. Während der Behandlung mit hochdosiertem Hydrokortison ist eine Substitution von Mineralokortikoiden nicht erforderlich. (20)

Kleinkinder und Kinder erhalten standardmäßig 10 bis 15 mg/m<sup>2</sup> Hydrokortison täglich aufgeteilt in drei Dosen. Oft wird die Verabreichung individuell angepasst und gesteigert. Die Verabreichung soll generell auf die minimal nötige Dosis reduziert werden, um einer Kortisol induzierten Wachstumsverzögerung vorzubeugen. Auch bei Patienten, die keine Salzverlustsymptomatik zeigen, ist eine Aldosteron-Substitution indiziert. Weiters scheint sich die Aldosteron-Ersatztherapie günstig auf das Größenwachstum auszuwirken. Fludrokortison soll in einer Dosis verabreicht werden, die ausreicht, um die Natrium- und Kalium-Konzentrationen sowie die Plasma-Renin-Aktivität im physiologischen Bereich zu halten. Eine Anpassung der Hormonsubstitution im akuten Krankheitsfall oder in Stresssituationen, die Schulung der Eltern, sowie das Mitführen eines Notfallpasses sind bei Kindern, so wie bei Erwachsenen, ebenfalls Teil der Therapie. Die Glukokortikoidtherapie sollten ebenfalls diejenigen Kinder erhalten, die eine früh einsetzende oder rasch fortschreitende Pubarche (Entwicklung von Schamhaaren vor dem achten Lebensjahr bei Mädchen und neunten Lebensjahr bei Buben, eine beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit (Überschreiten der welcher Größenperzentile) oder eine deutlich fortgeschrittene Knochenreifung zeigen (von über zwei Jahren über dem kalendarischen Alter), um eine adäquate Körpergröße im Erwachsenenalter zu gewährleisten. Die Therapie verläuft entsprechend der von Kindern mit klassischem AGS. Eine vorzeitige Pubarche ohne fortgeschrittene Knochenreifung kann mit einer halbjährlichen Kontrolle ohne Behandlung überwacht werden. Asymptomatische Kinder benötigen keine medikamentöse Behandlung. (39)

Erwachsene oder jugendliche Frauen, die unter verstärkter Körperbehaarung oder starker Akne leiden, sollten vor einer Glukokortikoid-Substitution eine Behandlung mit oralen Kontrazeptiva oder antiandrogenen Therapeutika erhalten, da eine langzeitige Glukokortikoidtherapie viele Risiken und Nebenwirkungen haben kann. Bei persistierender Symptomatik kann eine Hydrokortisontherapie als Second-Line-Therapie eingeleitet werden. Treten unabhängig vom Patientenalter Symptome auf, die auf ein Cushing-Syndrom hindeuten, muss eine Neuevaluierung der Therapie und eine Knochendichthemessung durchgeführt werden. (40)

Obwohl die Patientin bis zuvor noch keine Addison-Krise erlebt oder erkannt hatte, versuchte sie eine eigenständige Erhöhung der eingenommenen Glukokortikiddosis. Auch wenn die Nebennieren-Krise nicht verhindert werden konnte, zeigt diese Situation die Effektivität der Patientenedukation und die Wichtigkeit einer regelmäßigen Wiederholung der Schulung.

### 8.2.3. Assoziation von COVID-19 und Nebenniereninsuffizienz

Die Assoziation zwischen Sars-CoV-19 und Nebenniereninsuffizienz und die Diagnose- und Therapieoptionen wurden bisher vor allem anhand von Fallstudien und Empfehlungen behandelt. Einerseits haben Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eine generelle erhöhte Mortalität aufgrund möglicher Nebennieren-Krisen. Auch infektiöse Erkrankungen wie COVID-19 werden als potenzielle Auslöser einer Nebennieren-Krise angesehen.

Weiters liegen bereits Fallberichte vor, die von Hypophyseninsuffizienz als Folge der COVID-19 Erkrankung berichten, beispielsweise aufgrund von bilateralen Einblutungen in das Nebennierenparenchym. (41)

COVID-19 zeigt sich bei Nebennierenpatienten wie bei allen durch kontinuierliches hohes Fieber, trockenen Husten, Halsschmerzen, Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns, Gliederschmerzen und Müdigkeit. Weisen Patienten Zeichen akuter klinischer Verschlechterung auf wie Schwindel, starken Durst, unkontrolliertes Schütteln, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Lethargie, Erbrechen, schweren Durchfall, zunehmende Atemnot, zunehmende Atemfrequenz (über 24/min) oder Sprachstörungen, muss eine akute adrenale Krise ausgeschlossen werden. Sobald ein Patient eindeutige Symptome einer COVID-19 Infektion zeigt, soll eine diagnostische Abklärung stattfinden. Zeigt ein Patient Symptome einer akuten COVID-19-Infektion, soll sich dieser, wie jeder andere Patient, einer diagnostischen Abklärung mittels PCR-Test unterziehen. Wie jeder an COVID-19 Erkrankte soll der Patient bei milder Symptomatik Bettruhe halten, sowie eine Schmerzmedikation, beispielsweise zweimal 500 mg Paracetamol in Tablettenform im Abstand von sechs Stunden, einnehmen. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und -ausscheidung ist zu achten, diese soll vom Patienten dokumentiert werden.

Patienten mit leichten Symptomen sollen selbstständig oder unter Anweisung von der regulären Dosis Hydrokortison auf 20 mg im sechsstündigen Abstand umstellen. Die Fludrokortison-Einnahme sollte nach zuvor eingestelltem Schema weitergeführt werden. Treten schwerwiegende Symptome auf, soll dem Patienten unverzüglich eine intravenöse Injektion mit 100 mg Hydrokortison verabreicht und ein Transport ins Krankenhaus ermöglicht werden.

Bei stationär aufgenommenen Patienten wird eine initiale parenterale Stoßtherapie mit 100 mg Hydrokortison empfohlen, gefolgt von 200 mg über 24 Stunden intravenös (oder intramuskulär) verabreicht, aufgeteilt auf mehrere Injektionen. Fludrokortison soll abgesetzt werden, da laut aktueller Studienlage die hohe Glukokortikoid-Konzentration auch eine vermehrte mineralokortikoide Wirkung zeigt. Ebenso soll eine parenterale Flüssigkeitsverabreichung unter regelmäßigm Monitoring des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie der Serum-Kreatinin-Konzentration stattfinden. Nach Besserung des Allgemeinzustandes kann die Hydrokortisondosis auf die doppelte Menge der ursprünglichen Basistherapie reduziert, auf Tabletteneinnahme umgestellt und die Fludrokortisontherapie wieder aufgenommen werden. Die Dosisverdopplung soll bis zum vollständigen Abklingen des Infekts weiter verabreicht werden. Zur Prävention bei COVID-19-Infektion sollte eine ausführliche Patientenedukation, ein

möglichst strenges Einhalten der sozialen Distanzierung und regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von sechs bis zwölf Monaten erfolgen. (42)

Die Assoziation der Erkrankung mit der vorherigen COVID-19-Impfung bei der Patientin ist grundsätzlich möglich, auch wenn der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Addison Krise gegen diese Annahme spricht. Als generelle Nebenwirkungen der Impfung gegen COVID-19 werden Schmerzen an der Einstichstelle, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Fieber und Schüttelfrost beschrieben. Alle diese Nebenwirkungen können bei starker Ausprägung eine Indikation zur Erhöhung der Glukokortikoiddosis bei Nebenniereninsuffizienzpatienten darstellen. In einem aktuellen Review wurden endokrinologische Fachärzte befragt, wie die Anpassung der Glukokortikoidmedikation bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorgenommen werden soll (43). Der Großteil der befragten Ärzte plante eine Weiterführung der aktuellen Glukokortikoiddosierung und eine Erhöhung (Verdopplung) der Dosis beim Auftreten von Nebenwirkungen wie Fieber und eine geringe Erhöhung der Dosis beim Auftreten von Arthralgien oder Myalgien.

Nebenwirkungen der Impfung gegen COVID-19 treten bei einem signifikanten Anteil der Patienten kurz nach der Impfung auf, jedoch nur in milder oder mittelschwerer Ausprägung. Von einem akuten Eintreten einer adrenalen Krise in den ersten 24 Stunden nach einer Impfung gegen COVID-19 wurde bereits in einigen Fällen berichtet. Aufgrund des erhöhten Risikos wird eine Anpassung der Glukokortikoidtherapie beim Eintreten von Nebenwirkungen empfohlen.

Bisher veröffentlichte Studien weisen auf keine Effektivitätsminderung und unerwünschte, schwerwiegende Ereignisse der COVID-Impfung bei Hypophyseninsuffizienz hin. Auch häufig assoziierte Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes Mellitus stellen keine Kontraindikation zur Impfung dar.

Es bestehen bisher noch wenige Daten bezüglich der Effektivität der Impfung bei gleichzeitiger Behandlung mit niedrig dosierten Glukokortikoiden.

Bisherige Studien des Influenza-Virus-Impfstoffs zeigten außerdem ein adäquates Ansprechen des Immunsystems bei Patienten, die zeitgleich eine Kortisol-Stoßtherapie erhielten. Generell gesprochen bleibt die Impfung gegen COVID-19 eine sinnvolle Option zum Schutz der gesamten Bevölkerung vor Sars-CoV-19, besonders derjenigen Personen mit hohem Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Verläufe der Erkrankung, wobei Nebenniereninsuffizienz-Patienten dieser Gruppe angehören. (42)

Bisher wurden keine aussagekräftigen veröffentlichten klinischen Studien, die sich mit der Verabreichung von virostatischen Arzneistoffen gegen COVID 19 bei Nebenniereninsuffizienten Patienten beschäftigen, gefunden. Wirkstoffe wie beispielsweise Remdesevir, Nirmatrelvir, Regdanvimab oder Sotrovimab wären jedoch als sinnvolle primäre und sekundäre medikamentöse Prophylaxe bei Nebenniereninsuffizienz-Patienten denkbar.

## 9. Fazit und Ausblick

Die Nebenniereninsuffizienz ist eine leicht zu übersehende Erkrankung, da die Symptome oft unspezifisch sind und sich häufig erst im Rahmen von akutem Stress manifestieren. Die Leitsymptome und Laborveränderungen der Erkrankung sind eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes und des Bewusstseins sowie die Hyponatriämie, Hyperkaliämie oder Hypoglykämie. Die morgendliche Kortisol-Konzentration sowie die basale Kortisol- und ACTH-Serum-Konzentration werden zur initialen Diagnostik eingesetzt. Der Goldstandard zum Beweis der Erkrankung ist der Synacthen®-Test.

Die Addison-Krise ist die häufigste Todesursache bei Nebennieren-Insuffizienz-Patienten. Obwohl bereits gute diagnostische Tests und Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung stehen, tritt die Addison-Krise noch immer erstaunlich häufig auf. Im Falle einer akuten Nebennieren-Krise muss so schnell wie möglich, aber so langsam wie nötig ein Ausgleich der Elektrolytentgleisung, sowie eine anfängliche Stoßtherapie mit einem potenzen Kortisoläquivalent erfolgen. Dem Ereignis kann durch eine individuell angepasste Hormon-Substitutionstherapie bestehend aus einer Kortisol- und gegebenenfalls Aldosterontherapie sowie durch eine ausführliche Patientenedukation vorgebeugt werden. Die Glukokortikoidtherapie muss bei akuten Stress-Situationen oder Erkrankungen laut den „Sick Day Rules“ angepasst werden. Auch eine COVID-19-Infektion stellt einen potenziellen Auslöser der Addison-Krise dar.

Jedem Nebennierenpatienten muss eine Langzeitbetreuung mit regelmäßigen fachärztlichen Kontrollen angeboten werden, um eine gute Lebensqualität zu gewährleisten. Die Patienten der beschriebenen Fallstudien wurden in das Netzwerk für Nebenniereninsuffizienz-Schulungen aufgenommen und erhielten eine ausführliche Patientenedukation, die regelmäßig wiederholt werden kann. Am Ordensklinikum Linz konnten seit Einführung 41 Nebenniereninsuffizienz-Patienten geschult werden. Ebenso werden AGS-Schulungen für Eltern und Kinder angeboten, für einen sorgfältigen Umgang mit der Erkrankung bereits im Kindesalter.

Neue Glukokortikoid-Substitutionspräparate, die erst kürzlich zugelassen wurden, gehen auf den zirkadianen Rhythmus der Kortisolausschüttung ein und stellen eine vielversprechende Therapieoption dar. Durch die Anwendung dieser neuen Präparate kann die Lebensqualität sowie die Compliance der Patienten in Zukunft wahrscheinlich positiv beeinflusst werden. Ein neues Präparat, das laut aktueller Studienlage vor allem für Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom geeignet ist, ist Chronocort®. Die verzögerte und langfristige Ausschüttung von Hydrokortison senkt effizient die frühmorgendliche Ausschüttung von ACTH und somit die Überproduktion von Androgenen in der Nebenniere. Chronocort® muss daher zweimal täglich eingenommen werden, 10 mg um 07:00 morgens und 20 mg um 23:00 abends, um eine optimale Anpassung an den zirkadianen Rhythmus zu erhalten.

In klinischen Studien wurde bei der Chronocort<sup>©</sup>-Verabreichung eine geringere Plasma-Konzentration von 17-OHP und Androstendion als bei der üblichen Substitutionstherapie gemessen. Weiters wurde mit diesem Medikament eine bessere orale Bioverfügbarkeit als bei konventionellen Hydrokortisonpräparaten festgestellt. (44)

Die unveränderbar festgelegten Einnahmezeiten der Tabletten können jedoch, wie auch bei konventionellen Hydrokortisonmedikamenten, für den Patienten eine Einschränkung der Lebensqualität darstellen. Das Präparat stellt einen vielversprechenden Therapieansatz dar. Jedoch sind noch weitere klinische Studien, vor allem auch im pädiatrischen Bereich, zur langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit erforderlich. Eine weitere neue Therapiemethode, die sich bereits in randomisiert kontrollierten Studien als mögliche sinnvolle Alternative erwies, ist die kontinuierliche dosisvariable subkutane oder intravenöse Infusion von Hydrokortison mithilfe einer programmierbaren Pumpe. Mit dieser Methode kann der zirkadiane Rhythmus potenziell am natürlichen nachgestellt werden. Die subkutane kontinuierliche Infusion zeigt sich als gut tolerierbare und sichere Methode. Außerdem wurde vor allem bei schwer einstellbaren Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erhoben. Nachteile und Komplikationen der Therapie sind die Invasivität der Behandlung und die dadurch auftretenden lokalen Reaktionen der Haut, die an der Katheter-Eintrittsstelle auftreten können. Weiters ist die Therapie zum aktuellen Zeitpunkt deutlich kostenintensiver als die orale Hydrokortisoneinnahme. (45)

In aktuell laufenden Studien werden neu entwickelte Targeted-Therapien getestet. Dazu gehören die CRH-Rezeptor-Antagonisten Tildacerfont (46) und Crinecerfont (47), die sich bereits als gut tolerierbar, sicher und effektiv zur Komedikation mit der dadurch reduzierbaren Glukortikoidtherapie zeigen. ACTH-Rezeptor-Blocker und ACTH-neutralisierende Antikörper befinden sich aktuell in der präklinischen oder beginnenden klinischen Testphase. Substanzen zur Hemmung der Synthese von Steroidhormonvorläufern zeigten in präklinischen und klinischen Studien bisher keine eindeutige Evidenz zur Behandlung des Adrenogenitalen Syndroms. Eine Vierfachtherapie für Kinder mit AGS, bestehend aus Aromatase-Hemmern, Antiandrogenen, Hydrokortison und Fludrokortison könnte laut klinischen Studien möglicherweise ein verbessertes Körperwachstum und ein Erreichen der optimalen Körpergröße im Erwachsenenalter bei kindlichen und adoleszenten AGS-Patienten bringen. Therapieoptionen wie die genetische Modifikation des 21-Hydroxylase Gens und die Transplantation adrenokortikaler Zellen von tierischen, menschlichen oder reprogrammierten Spendern werden aktuell in präklinischen Studien erforscht. (27)

## 10. Literaturverzeichnis

1. Williams R. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. *Williams textbook of endocrinology*. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 490–555.
2. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2152–67.
3. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, et al. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol*. 2017; 78(6): 490–4.
4. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016; 101(2): 364–89.
5. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease - An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol*. 2018; 79(3): 157–63.
6. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(12): 1407–33.
7. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 525–531.
8. Barthel A, Benker G, Berens K, et al. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(2–03): 165–75.
9. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31(2): 353–68.
10. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(1): 91–8.
11. Debnath J, Ravikumar R, Sharma V, et al. 'Empty sella' on routine MRI studies: An incidental finding or otherwise? *Medical Journal Armed Forces India*. 2016; 72(1): 33–7.
12. Paragliola RM, Corsello SM. Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol*. 2018; 43(2): 183–97.
13. Gangat M, Radovick S. Pituitary Hypoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(2): 247–57.
14. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, et al. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1048–53.
15. Mai K, Fassnacht M, Führer-Sakel D. The Diagnosis and Management of Endocrine Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2021; 118(23): 389–396.
16. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(2): 173–82.

17. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, et al. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol.* 2017; 78: 490–4.
18. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 75.
19. de Lind van Wijngaarden RFA, Otten BJ, Festen DAM, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5): 1649–54.
20. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005; 365(9477): 2125–36.
21. Riedl S, Röhl F-W, Bonfig W, et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect.* 2019; 8(2): 86–94.
22. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(3): 597–602.
23. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 852–61.
24. Sterns RH. Treatment of Severe Hyponatremia. *CJASN.* 2018; 13(4): 641–9.
25. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3(1): 12–27.
26. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(2): 376–87.
27. Schröder MAM, Claahsen - van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord [Internet].* 2022 [cited 2022 Mar 15]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-022-09717-w>
28. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2): 407–16.
29. Pilz S, Krebs M, Bonfig W, et al. Notfallausweis, Notfallmedikation und Informationsmaterial zur Prävention und Therapie der Nebennierenkrise (Addison-Krise): Ein österreichisches Konsensusdokument. *J Klin Endokrinol Stoffw.* 2022; 15(1): 5–27.
30. Powrie JK, Powell M, Ayers AB, et al. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 42(3): 315–22.
31. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6): 101371.
32. Chico A, Puig-Domingo M, Martul P, et al. Reversible endocrine dysfunction and pituitary stalk enlargement. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21(2): 122–7.

33. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–23.
34. Gonzalez RR, Mäntausta O, Solyom J, et al. Direct solid-phase time-resolved fluoroimmunoassay of 17 alpha-hydroxyprogesterone in serum and dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 1990; 36(9): 1667–72.
35. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2019; 111(1): 21–3.
36. New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): E1022-1030.
37. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8): 2835–40.
38. Pall M, Azziz R, Beires J, et al. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2010; 94(2): 684–9.
39. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11): 4043–88.
40. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4): 1105–20.
41. Machado IFR, Menezes IQ, Figueiredo SR, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal infarction in COVID-19: a case report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; dgab557.
42. Maguire D, McLaren DS, Rasool I, et al. ChAdOx1 SARS-CoV-2 vaccination: A putative precipitant of adrenal crises. *Clinical Endocrinology.* 2021; cen.14566.
43. Katzenelson L, Gadelha M. Glucocorticoid use in patients with adrenal insufficiency following administration of the COVID-19 vaccine: a pituitary society statement. *Pituitary.* 2021; 24(2): 143–5.
44. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021; 106(5): e2063–77.
45. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TRJ, et al. Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion Therapy in Addison's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014; 99(11): 4149–57.
46. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, et al. Tildacerfont in Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from Two Phase 2 Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(11): e4666–79.
47. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinecerfont Lowers Elevated Hormone Markers in Adults With 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022; 107(3): 801–12.

## 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hormonproduktion der Nebenniere .....	10
Abbildung 2: Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Systems und deren Wirkungen auf Effektordrüsen .....	11
Abbildung 3: Hyperpigmentierte Handlinien bei Nebenniereninsuffizienz (Füeßl HS. Die Hände des Patienten — ein intensiver Blick lohnt. MMW - Fortschritte der Medizin 2016; 158(3): 44–50) .....	14
Abbildung 4: MRT der Hypophyse mit (a) regelrechter Hypophyse und (b) Empty Sella (Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31(2): 353–68) .....	15
Abbildung 5: Glukokortikoid-Äquivalenzdosen (Willenberg H, Hahner S, Beuschlein F, et al. Therapie mit Glukokortikoiden. <a href="https://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php">https://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php</a> [Stand 12.06.2022, 15:54]).....	18
Abbildung 6: Hormonproduktion der Nebenniere und deren Störung bei AGS.....	19
Abbildung 7: Hirsutismus (Wolff, H. Akne, Hirsutismus und Alopezie bei Frauen. ästhet dermatol Kosmetol 4, 2012: 35–44).....	20
Abbildung 8: Notfallausweis Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Vorderseite .....	33
Abbildung 9: Notfallausweis Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Rückseite.....	33
Abbildung 10: Notfallausweis der ESE, Deutsch/Englisch (Pilz S, Krebs M, Bonfig W, et al. Notfallausw eis, Notfallmedikation und Informationsmaterial zur Prävention und Therapie der Nebennierenkrise (Addison-Krise): Ein österreichisches Konsensusdokument. J Klin Endokrinol Stoffw. 2022; 15(1): 5–27.).....	33

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 7-2: Befund der arteriellen Blutgasanalyse der Patientin in der Notaufnahme.....	40
Tabelle 7-1: Befund der Harndiagnostik der Patientin nach Aufnahme auf die Intensivstation ..	40
Tabelle 7-3: Beispiele für Blutgasanalysen der Patientin am Tag 1 (abends), 2, 3, 4, 5 und 6 während des stationären Aufenthalts.....	41

## 13. Anhang

### 13.1. Anhang 1: SOP Arbeitsvorgabe Synacthen Test

**Synonym:** ACTH Kurztest

**Wirkungsprinzip**

- ACTH bedingte Steigerung der adrenalen Steroid Genese (Zona fasciculata Leistungsfähigkeit)

**Indikation | Fragestellung**

- NNR - Insuffizienz
- AGS
- AGS „late - onset“

**Kontraindikationen**

- Synacthen Überempfindlichkeit
- Bluthochdruck schlecht eingestellt
- Herzrhythmusstörungen schwer
- Hypokaliämie ausgeprägt
- Gravidität

**Messparameter**

- Cortisol
- 17 - OH - Progesteron

**Testdurchführung | 0800 – 1000**

- KEINE Glukokortikoid Einnahme am Morgen vor dem Test
- Fragestellung „21 - Hydroxylasemangel“ Follikelphase erforderlich

**Procedere**

- Patient nüchtern
- Blutabnahme 1 0 Min = basal
- Synacthen® **0,25 mg/1 ml Ampulle in 10 ml NaCl über 2 Min iv** (250 µg synthet. ACTH)
- Blutabnahme 2 30 Minuten
- Blutabnahme 3 60 Minuten
- SAP (unter Bemerkungen: Art des Funktionstests) Anforderung | Probenröhrchen Etikettierung ()

**Nebenwirkungen**

- Allergische Reaktionen | evtl Anaphylaxie
- Bradykardie oder Tachykardie
- Bluthochdruck
- Vertigo
- Übelkeit | Erbrechen

**Spezielle Hinweise**

- Bei bestehendem ACTH – Mangel bzw manifester NNR – Insuffizienz **nach Testende** 100 mg Hydrocortison iv

## Normbereiche | Hormonbestimmung

- Cortisol                    5 – 25 µg/dl      basal
- 17-OH-Progesteron        0,5 – 3,2 ng/ml basal      Männer  
 0,4 – 1,0 ng/ml Follikel - Phase      Frauen  
 1,2 – 4,2 ng/ml Luteal - Phase  
 0,1 – 1,3 ng/ml postmenopausal

## Beurteilung

<b>NNR Normalfunktion</b>	Cortisol	basal normal	stimuliert > 20 µg/dl (= 550 nmol/l)
<b>NNR Insuffizienz</b>	Cortisol	basal erniedrigt	stimuliert < 20 µg/dl bzw. niedrig-normal
<b>AGS klassisch</b>	17 – OH Progesteron	basal erhöht (> 10 ng/ml)	stimuliert Anstieg > 100 ng/ml
<b>AGS nicht klassisch</b>	17 – OH Progesteron	basal leicht bis deutlich erhöht	stimuliert ACTH Anstieg auf > 15 - 100 ng/ml

## Literatur

- Funktionsdiagnostik in Endokrinologie ( A. Schäffler 4. Auflage, Springer 2017)
- Bioscientia Labortests

## 13.2. Anhang 2: SOP Arbeitsvorgabe CRH Test

ZIEL UND ZWECK
Diagnose der sekundären Nebenniereninsuffizienz
VERANTWORTUNG
Arzt
GÜLTIGKEITSBEREICH
Interne 4
DURCHFÜHRUNG
<p><b>Indikationen:</b>            Diagnose der sekundären Nebenniereninsuffizienz            DD Adrenales, hypophysäres und ektopes Cushing Syndroms</p> <p><b>Durchführung:</b>            Absolute Ruhephase im Liegen 30 min vor dem Test            Nüchtern</p> <p><b>Vorbereitung:</b>            Mit Zeitpunkten genau beschriebene 6 Serumröhrchen und 6 EDTA Röhrchen (lila Röhrchen AUF EIS) jeweils mit den Zeitpunkten genau etikettiert.</p> <p><b>Prozedere</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Venöser Zugang bei -30 min und Abwarten der Ruhephase</li> <li>2. Abnahme des 0-min Wertes für Kortisol und ACTH</li> <li>3. 100 µg CRH (1A CRH „Ferring“-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung). Bei stark adipösen Pat. 2 µg/kg KG.            Der Inhalt einer Ampulle CRH „Ferring“ wird in 1 ml des beiliegenden Lösungsmittels gelöst und als Bolusinjektion innerhalb von ca. 30 Sekunden intravenös verabreicht.            Bei stark adipösen Pat. 2 ug/kg KG.</li> <li>4. Abnahme von Kortisol und ACTH bei 15, 30, 45, 60 und 90 min.</li> </ol> <p><b>Interpretation:</b>            Serum Kortisol Anstieg auf &gt; 20 µg/dl ( x 27,6=nmol/l)            Serum ACTH Anstieg 2-4 fach.</p>
DOKUMENTATION
Verlaufskurve
LITERATUR
Quelle: Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel Schäffler (Hrsg.) 2. Auflage Springer