

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Nebennierenrinden-Insuffizienz – lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen

Marcus Quinkler, Felix Beuschlein, Stefanie Hahner, Gesine Meyer, Christof Schöfl, Günter K. Stalla

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die klinischen Zeichen der Nebennierenrinden-Insuffizienz (Inzidenz etwa 25/1 Million/Jahr; Prävalenz 400/1 Million) sind unspezifisch und Fehldiagnosen deswegen häufig. Die seit 50 Jahren verwendete Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden zeigt Unzulänglichkeiten, und das Wissen um diese Erkrankung ist vielfach lückenhaft.

**Methode:** Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in der Datenbank Medline zur Nebennieren-Insuffizienz unter besonderem Fokus auf neuere Studien ab dem Jahr 2000 (Suchwörter: „adrenal insufficiency“ or „Addison's disease“ or „hypopituitarism“).

**Ergebnisse:** Bei einer Substitutionstherapie mit Hydrocortison werden häufig Dosen von 10–25 mg/Tag mit Beachtung des zirkadianen Rhythmus eingesetzt. Gastrointestinale und sonstige fieberhafte Infekte sind in circa 30–50 % der Fälle für lebensbedrohliche Nebennierenkrisen verantwortlich. Hiervon sind 8 von 100 Patienten/Jahr betroffen; eine sofortige Glukokortikoid- und Volumengabe ist notwendig. In Krankheits- und Stresssituationen kann eine zusätzliche Gabe von Hydrocortison im Bereich von 5–10 mg und bis zu 200 mg erforderlich sein. Eine dauerhaft zu hohe Steroiddosis kann die Lebenserwartung um mehrere Jahre reduzieren. Als wesentliche Folgeerkrankungen bei inadäquater Substitutionstherapie gelten beispielsweise die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und einer Osteoporose.

**Schlussfolgerung:** Die Verbesserung der Versorgung durch die betreuenden Ärzte, die Schulung des Patienten und seiner Angehörigen, das Ausstellen eines Notfallausweises und die Verschreibung eines Glukokortikoid-Notfallsets sind wichtige Maßnahmen zur Prävention von Nebennierenkrisen.

### ► Zitierweise

Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK: Adrenal cortical insufficiency—a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(51–52): 882–8. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0882

Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin: Prof. Dr. med. Quinkler

Schwerpunkt Endokrinologische Forschung, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München: Prof. Dr. med. Beuschlein

Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg: PD Dr. med. Hahner

Medizinische Klinik 1 – SP Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt: Dr. med. Meyer

Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: Prof. Dr. med. Schöfl

Neuroendokrinologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München: Prof. Dr. med. Stalla

Die primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (NNR-Insuffizienz), auch als Morbus Addison bezeichnet, ist mit einer Prävalenz von circa 100/1 Million/Jahr selten (1, 2). Die Inzidenz der primären NNR-Insuffizienz liegt bei 5/1 Million/Jahr mit in den letzten Jahren ansteigender Tendenz (1–3) (e1). In industrialisierten Ländern ist in über 80 % eine autoimmun-vermittelte Adrenalitis die Ursache der Erkrankung (2), meistens sind es Menschen jungen bis mittleren Alters und mehr Frauen als Männer. Generell betrifft die Erkrankung aber alle Altersklassen und bei Patienten < 30 Jahren gibt es keinen geschlechterspezifischen Unterschied (e2).

Die irreversible Schädigung der Nebennierenrinde führt zu einer insuffizienten Produktion von Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und Androgenen. Bei knapp 60 % der Patienten mit autoimmun bedingter NNR-Insuffizienz werden im Verlauf weitere Autoimmunerkrankungen im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms diagnostiziert (Tabelle 1).

Die sekundäre Form der NNR-Insuffizienz ist durch eine Störung auf hypophysärer Ebene bedingt (Inzidenz: 20/1 Million/Jahr; Prävalenz 400/1 Million). Hauptursachen sind die Verdrängung kortikotropher Zellen durch Hypophysenmakroadenome oder traumatische Schädigungen (Tabelle 1) (4, e3). Aufgrund eines ACTH-(Adrenocorticotropes Hormon-) Mangels wird keine Cortisol synthese mehr angeregt, die Nebennierenrinde atrophiert und die Kortisolsekretion versiegt. Durch die sehr unterschiedlichen Ursachen gibt es keinen speziellen Altersgipfel oder Geschlechterspezifität.

Die bei weitem häufigste Ursache einer NNR-Insuffizienz stellt die Pharmakotherapie mit synthetischen Glukokortikoiden dar (0,5–2 % der Bevölkerung) (5). Unter dieser Therapie kann es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA-Achse) mit Atrophie der kortikotropen Zellen der Hypophyse und der NNR kommen (tertiäre NNR-Insuffizienz). Unter einer höherdosierten Pharmakotherapie (20–30 mg Prednisolonäquivalent) muss bereits nach wenigen Tagen mit einer Suppression des Regelkreises gerechnet werden (6, e4). Generell gilt, dass das Risiko eine NNR-Insuffizienz zu entwickeln mit der Dosis und Dauer der Therapie steigt. Auch Depotpräparate und abendliche Gaben höherer Glukokortikoiddosen erhö-

**TABELLE 1**

**Ursachen einer Nebennierenrinden-Insuffizienz**

Ursachen	Bemerkungen
<b>Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (NNRI)</b>	
isolierte Autoimmunadrenalitis	Autoimmunadrenalitis = häufigste Ursache einer primären NNRI in westlichen Ländern (> 80 %), davon 30–40 % als isolierte Erkrankung, 21-Hydroxylase-AK häufig positiv
polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 1	Hypoparathyreoidismus, chronische mukokutane Candidose, weitere Autoimmunerkrankungen, selten Lymphome, Mutation im AIRE-Gen, autosomal-rezessiv
polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ 2	Hypo-/Hyperthyreose, prämatüre Ovarialinsuffizienz, Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, perniziöse Anämie, Assoziation mit HLA-DR3 (etwa 60 % der Patienten mit Autoimmunadrenalitis)
Infektionen	Tuberkulose (häufigste Ursache in Entwicklungsländern), CMV, HIV, Mykosen (beispielsweise Histoplasmose)
beidseitige Nebennierenblutung	Meningokokkensepsis, primäres Antiphospholipidsyndrom, septischer Schock
ausgeprägte Nebennierenmetastasen	zum Beispiel Nieren-, Lungen-, Mamma-, Magen-, oder Kolonkarzinom, Lymphom
bilaterale Adrenalectomie	–
Medikamente	zum Beispiel Mitotan, Etomidat, Ketoconazol, Fluconazol können NNRI verursachen. Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin beschleunigen den Kortisolmetabolismus
adrenogenitales Syndrom (AGS)	angeborener Enzymdefekt der Steroidbiosynthese, (21a-Hydroxylase [95 %], 11b-Hydroxylase, u. a.), autosomal-rezessiv, Salzverlust (75 %), Virilisierung bei Mädchen
Adrenoleukodystrophie	häufig neurologische Störungen, Hypogonadismus, X-chromosomalrezessiv, Mutation im X-ALD-Gen, Akkumulation langkettiger Fettsäuren (> C24)
familiäre Glukokortikoidresistenz	–
familiärer Glukokortikoidmangel (FGD)	genetisch bedingte ACTH-Insensitivität, FGD Typ 1–3
kongenitale Nebennierenhypoplasie	hypogonadotroper Hypogonadismus, X-chromosomal vererbt, Mutation im DAX-1-Gen
Triple-A-Syndrom	Achalasie, Alakrimie, neurologische Störungen, autosomal-rezessiv, Mutation im Triple-A-Gen
<b>Sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz</b>	
Tumoren der Hypophysen-Hypothalamusregion	zum Beispiel Hypophysenadenom, Rathke-Zyste, Kraniopharyngeom, Meningeom, Metastasen
Hypophysen-/Hypothalamusoperation	–
Bestrahlung der Hypophysen-Hypothalamusregion	–
Hypophyseninfarkt/Sheehan-Syndrom	–
Autoimmunhypophysitis	lymphozytär, IgG4-assoziiert, Medikamenten-assoziiert (z. B. Ipilimumab, Tremelimumab), xanthomatös
granulomatöse Erkrankungen	Sarkoidose, Histiozytosis X-, Wegener-Granulomatose
Infektionen	Abszess, tuberkulöse Meningitis
Schädelhirntrauma	–
genetische Ursachen	zum Beispiel Mutationen im PROP-1-, LHX-4-, HESX1-, TPIT-, POMC-Gen
isolierter ACTH-Mangel	autoimmun, Mutation im PC-1-, POMC- oder TPIT-Gen
<b>Tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz</b>	
chronische Glukokortikoidtherapie	–
endogenes Cushing-Syndrom	–
isolierter CRH-Mangel	–

AK, Antikörper; CRH, Corticotropin Releasing Hormon; CMV, Zytomegalievirus, HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

hen das Risiko. Im Einzelfall ist eine Vorhersage nur schwer möglich, so dass bei jedem Patienten auch unter niedriger Glukokortikoidtherapie prinzipiell mit der Entwicklung einer NNR-Insuffizienz gerechnet werden muss (7).

Ziel dieses Artikels ist es, neue Erkenntnisse in der Therapie und Betreuung von Patienten mit NNR-

Insuffizienz zu vermitteln. Eine selektive Literaturrecherche in der Datenbank Medline wurde durchgeführt mit besonderem Fokus auf neuere Studien ab dem Jahr 2000 (Suchwörter: „adrenal insufficiency“ or „Addison's disease“ or „hypopituitarism“). 451 Artikel wurden gefunden und relevante Artikel identifiziert.

### Klinik und Diagnose

Die typischen Symptome einer NNR-Insuffizienz sind in *Tabelle 2* dargestellt (8). Bei der sekundären NNR-Insuffizienz liegt – abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung – häufig eine komplette Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz vor mit zusätzlichen Zeichen eines Wachstums-, Sexual- und Schilddrüsenhormon-Mangels.

Beweisend für eine NNR-Insuffizienz ist die Konstellation eines erniedrigten morgendlichen Cortisolspiegels ( $< 100 \text{ nmol/L}$ ;  $3,6 \text{ } \mu\text{g/dL}$ ) und/oder eines unzureichenden Anstieges von Cortisol nach intravenöser Gabe von  $250 \text{ } \mu\text{g ACTH1-24}$  auf  $< 500 \text{ nmol/L}$  ( $< 18 \text{ } \mu\text{g/dL}$ ). Der Insulin-Hypoglykämie-Test wird als „Goldstandard“-Test betrachtet (Cortisolanstieg auf  $> 500 \text{ nmol/L}$  = normal), ist jedoch in der Durchführung aufwendiger. In der basalen Hormondiagnostik zeigen sich bei der primären NNR-Insuffizienz erhöhte ACTH-Werte, bei der sekundären niedrige oder niedrig-normale ACTH-Werte (1). Bei der Mehrzahl der Patienten mit autoimmun bedingtem Morbus Addison lassen sich 21-Hydroxylase-Antikörper im Serum nachweisen (e5); auf die Bestimmung kann jedoch wegen der fehlenden Therapiekonsequenz verzichtet werden.

In der bildgebenden Diagnostik bei sekundärer NNR-Insuffizienz ist die Magnetresonanztomographie der Hypophysen-Hypothalamus-Region in 2 mm-Schichtung und mit Kontrastmittelgabe der „Goldstandard“. Zusätzlich empfiehlt sich eine ophthalmologische Untersuchung zum Ausschluss eines Chiasmasyndroms bei Makroadenomen ( $> 1 \text{ cm}$ ).

Nach langfristiger Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden oder nach Therapie eines endogenen Hypercortisolismus kann es selbst bei formal ausreichender endogener Cortisolproduktion beziehungsweise Glukokortikoids substitution zu Beschwerden kommen, die denen einer NNR-Insuffizienz gleichen und als Steroidentzugssyndrom bezeichnet werden (e6) (*Kasten 1*). Die Ursachen sind letztlich unbekannt, vermutet wird eine relative Glukokortikoidresistenz durch Verringerung der Glukokortikoidrezeptoren. Eine Überprüfung der endogenen Cortisolproduktion ist nur indiziert, wenn das Testergebnis therapeutische Konsequenzen hat, zum Beispiel vor Absetzen der Therapie oder vor einer geplanten Operation. Um die Messergebnisse nicht zu verfälschen, muss auf ein ausreichendes Intervall zwischen Testdurchführung und letzter Glukokortikoideinnahme geachtet werden (mindestens 4–5 Plasmahalbwertszeiten des eingenommenen Glukokortikoids, das heißt bei Hydrocortison mindestens 18, besser 24 h), sowie auf eine ausreichend reduzierte Tagesdosis ( $< 15\text{--}20 \text{ mg Hydrocortison}$  oder  $< 3\text{--}4 \text{ mg Prednisolon pro Tag}$ ). Die verwendeten Tests sind die oben erwähnten.

### Hormonersatztherapie

#### Glukokortikoid

Die Studienlage zur Glukokortikoids substitution bei Nebennieren-Insuffizienz zeigt ein niedriges Evidenzniveau (keine Austestung gegen Placebo, weil Patienten ohne Substitution sterben); die klinische Praxis weist aber ein hohes Evidenzniveau auf.

#### Physiologisches Cortisolprofil und Effekte von

**Cortisol** – Glukokortikoide haben pleomorphe Wirkungen auf den Stoffwechsel: Erhöhung der Blutglukose, Protein-katabole Wirkung, Aktivierung des Knochenstoffwechsels mit dem Nettoeffekt einer Knochenmasseminderung und immunmodulatorische Effekte. Akute Ereignisse wie körperlicher oder emotionaler Stress, entzündliche Erkrankungen oder Verletzungen können die Cortisolsekretion rasch um ein Vielfaches erhöhen. Die Basalsekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und der geringsten Sekretion etwa um Mitternacht. Diese physiologischen Regulationsvorgänge (9) erschweren einerseits die Interpretation basaler Cortisolwerte in der endokrinen Diagnostik und andererseits die Substitutionstherapie, die idealerweise situationsgerecht und in Abhängigkeit von der Tageszeit angepasst werden muss (10).

#### Geschichtliches und bisher verwendete Glukokortikoide für die Therapie der NNR-Insuffizienz

– Während Thomas Addison bereits 1855 das nach ihm benannte Krankheitsbild der primären NNR-Insuffizienz beschrieb (e7), konnte erst 1936 mit der Entdeckung des Cortisols durch Kendall, Wintersteiner und Reichenstein und durch die spätere chemische Synthese des Cortisols der Grundstein für eine Substitutionstherapie gelegt werden.

#### Derzeitige Glukokortikoid-Ersatztherapie, Dosierung und klinisches Monitoring

– Häufig eingesetzte Tagessubstitutionsdosen liegen zwischen 10 und 25 mg konventionellem Hydrocortison (= Cortisol), zur Abbildung der zirkadianen Rhythmik in zwei bis drei Einzeldosen mit etwa zwei Dritteln der Dosis am Morgen (zum Beispiel 10–5–5–0 oder 15–5–0–0 mg). Dabei benötigen Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz häufig etwas geringere Dosen als Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz. Eine Substitutionstherapie mit Prednisolon ist möglich. Dabei ist zu beachten, dass Prednisolon durch die längere und stärkere Wirkung nur einmal morgens eingenommen wird und die tägliche Dosis bei 3–5 mg liegt, weil die biologische Wirksamkeit etwa der sechsfachen von Hydrocortison entspricht (e8). Die Dosierung von Glukokortikoiden als Hormonersatztherapie kann nicht durch hormonelle oder biochemische Parameter kontrolliert werden. Grundlage der Therapieüberwachung sind vielmehr die genaue Anamnese (Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, Auftreten und Häufigkeit von Nebennierenkrisen) und klinische Parameter (Gewichtsverlauf, Entwicklung cushingoider Stigmata, Messung der Knochendichte) (4, 10).

#### Anpassung bei Stress, Krankheit und Operationen

– Bei der Nebennieren-Insuffizienz ist der physiologische schnelle Cortisolanstieg in Krankheits- und Stresssituationen nicht vorhanden. Daher muss die Substitutionsdosis von 10–25 mg vorübergehend entsprechend erhöht werden. Empirisch belegt sind folgende Empfehlungen: zusätzliche Einnahme von 5–10 mg (Hydrocortison) bei längerer sportlicher Aktivität oder starker psychischer Belastung (10). Im

Fälle von Infektionen, Fieber oder kleineren operativen Eingriffen Erhöhung der Tagesdosis auf 30–75 mg (Verdopplung bis Verdreifachung) (4, 10). Bei Operation, Entbindung oder Intensivbehandlung wird die Gabe von 100–200 mg, bei Sepsis von 200–300 mg/Tag empfohlen. Während einer Schwangerschaft erhöht sich der Tagesbedarf im dritten Trimester auf 25–35 mg (11). Auch bei einer manifesten Hyperthyreose sollte eine Dosiserhöhung erfolgen (1). Bei bisher Nebennierengesunden Patienten mit Sepsis auf der Intensivstation wird eine Hydrocortisongabe (initial 100 mg, gefolgt von 10 mg/h über mindestens sieben Tage) unter der Annahme eines relativen Kortisolmangels nur noch bei auf Volumen- und Katecholamingabe refraktärem septischen Schock empfohlen (12) (e9).

Interaktion mit anderen Medikamenten/Therapien: Über eine Beeinflussung des Schlüsselenzyms des Kortisolmetabolismus, CYP3A4, können verschiedene Medikamente und Lebensmittel die Wirkung von Hydrocortison verstärken (zum Beispiel Ritonavir, Diltiazem, Fluoxetin, Grapefruit, Lakritz) oder abschwächen (zum Beispiel Antiepileptika, Barbiturate, Rifampicin, Exenatide) (13) (e10). Hydrocortison kann auch eine Abschwächung der antikoagulatorischen Wirkung von Cumarinderivaten sowie einen Anstieg der Blutspiegel von Ciclosporin bewirken (13). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist die Wirkung von Cortisol auf den Glukosemetabolismus zu berücksichtigen. Zur Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien kann eine niedrig-dosierte abendliche Hydrocortisongabe sinnvoll sein (14).

**Mineralokortikoidtherapie** – Die Substitution mit Mineralokortikoiden ist regelhaft nur bei Patienten mit einer primären NNR-Insuffizienz erforderlich. Die Substitution erfolgt mit Fludrocortison, das einmalig in einer Dosis zwischen 0,05 und 0,1 mg gegeben wird. Als Verlaufparameter wird der Blutdruck (Ziel: Normotonie), die Messung der Elektrolyte (Ziel: Serum-Na und -Kalium im Normbereich) und die Reninkonzentration (Ziel: oberer Normbereich) genutzt. Eine Verminderung der Fludrocortisondosis bei gleichzeitig bestehendem Bluthochdruck und eine Steigerung der Dosis bei Schwangerschaft und extrem heißem Wetter muss erwogen werden (1, 10).

**Therapie mit Dehydroepiandrosteron (DHEA)** – Sowohl bei primärer als auch bei sekundärer NNR-Insuffizienz besteht ein Mangel an DHEA. DHEA wirkt indirekt durch Biokonversion in Androgene und weist auch direkt DHEA-vermittelte neurosteroidale und immunmodulatorische Effekte auf (e11). Klinische Studien zeigen einen positiven Einfluss von DHEA auf Stimmung, Sexualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, der jedoch in Metaanalysen nur als moderat zu werten ist (15). Eine orale morgendliche Gabe von 25–50 mg DHEA bei Frauen mit NNR-Insuffizienz bewirkt eine Anhebung der Serumandrogenspiegel in den weiblichen Normbereich (16, 17). Positive Effekte und klinische Zeichen, wie zum Beispiel das Nachwachsen der Sekundärbehaarung oder Zunahme des Hautfettege-

**TABELLE 2**

**Klinische Symptome und Laborveränderungen bei NNR-Insuffizienz**

Hormon	Symptome
<b>ACTH (POMC)-Stimulation</b> (primäre NNR-Insuffizienz)	Hyperpigmentierung
<b>ACTH (POMC)-Suppression</b> (sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz)	blasses Hautkolorit
<b>Glukokortikoidmangel</b>	Müdigkeit und Leistungsmangel
	Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust
	Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen
	Myalgien und Gelenkschmerzen
	(orthostatische) Hypotonie
	Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie
	Hypoglykämie (-neigung)
	Hyponatriämie (fehlende Hemmung der ADH-Ausschüttung)
<b>Mineralkortikoidmangel</b> (primäre NNR-Insuffizienz)	Hyperkalzämie
	leichter TSH-Anstieg
	Hypotonie, Hypovolämie und Kreatininanstieg, orthostatische Dysregulation
	Hyponatriämie
	Hyperkaliämie
<b>Androgenmangel</b>	Salzhunger
	Verlust von Achsel- und Schambehaarung (Frauen)
	trockene Haut (Frauen)
	Depression, Libidoverlust (Frauen)

ACTH, adrenocorticotrope Hormon; ADH, antidiuretisches Hormon; NNR, Nebennierenrinde; POMC, Proopiomelanocortin; TSH, Thyreoida-stimulierendes Hormon

haltes, sind erst nach Monaten zu erwarten und interindividuell sehr variabel. Die Therapieüberwachung besteht in der Bestimmung der Serum-DHEA-S-Spiegel und der Serum-Androgene. Eine DHEA-Gabe muss individuell entschieden werden, und erfolgt nur dann, wenn bei optimaler Einstellung der Glukokortikoidsubstitution eine persistierende deutliche Einschränkung des Allgemeinbefindens oder der Libido besteht. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, dass es sich um eine nicht etablierte Therapie handelt, die von den Krankenkassen nicht erstattet wird.

**Unzulänglichkeiten der heutigen Therapie**

**Morbidität**

**Nebennierenkrisen** – Die akute Nebennierenkrise stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar, den etwa jeder 13. Patient im Jahresverlauf erleidet (18) (Ursachen siehe *Kasten 1*). Auch heute noch zählt die Nebennierenkrise trotz etablierter Glukokortikoidsubstitution zu den häufigsten Todesursachen bei chronischer NNR-Insuffizienz (19). Die klinische Symptomatik der Ne-

**KASTEN 1**

**Häufige auslösende Faktoren bei Nebennierenkrisen und prozentuale Häufigkeit\***

- gastrointestinaler Infekt (22–33 %)
- sonstige fieberhafte Infekte (17–24 %)
- Operationen (7–16 %)
- intensive körperliche Aktivität (7–8 %)
- psychischer Stress (4–6 %)

\*nach (18)

**KASTEN 2**

**Strategien zur Vermeidung von Nebennierenkrisen\***

- Notfallausweis
- wiederholte Schulung von Patient und Angehörigen:
  - Dosisanpassung in Stresssituationen/Diskussion typischer Stresssituationen (Fieber, Trauma, Operation)
  - Erbrechen und Diarrhö als dringende Indikation für eine parenterale Glukokortikoidgabe
  - Symptome einer akuten Nebennieren-Insuffizienz
- Verschreibung einer Hydrocortison-„Notfallausrüstung“ (beispielsweise 100 mg Hydrocortison-21-hydrogensuccinat als Ampulle und Glukokortikoidsuppositorien, zum Beispiel 100 mg Prednisolonsuppositorien)
- Schulung in der Eigeninjektion von Hydrocortison

\*siehe auch [www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php](http://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php) der Sektion „Nebenniere, Steroide und Hypertonie“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

bennierenkrise umfasst Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Hypotonie und ist damit wenig spezifisch, was zu Fehldiagnosen führen kann. Die Prognose der akuten Nebennierenkrise ist jedoch insbesondere abhängig von der raschen parenteralen Verabreichung von Hydrocortison (oder anderer Glukokortikoide) durch den behandelnden Arzt, vollkommen unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Die Nicht-Verabreichung von Kortikosteroiden in einer Krisensituation beispielsweise aus Sorge um eine mögliche immunsuppressive Wirkung bei Infektion, stellt einen ärztlichen Kunstfehler dar. Wichtigster Bestandteil der Krisenprävention und des Krisenmanagements ist die intensive und wiederholte Schulung des Patienten und dessen Umfeld.

Die Therapie der akuten Nebennierenkrise besteht in einer unverzüglichen Substitution von Glukokortikoiden (100 mg Hydrocortison i.v., gefolgt von einer weiteren Infusion von 100–200 mg Hydrocortison über 24 Stunden) und Flüssigkeit. Je nach auslösender Ursache ist eine entsprechende zusätzliche, zum Beispiel antibiotische Therapie notwendig. Die sofortige Therapieeinleitung darf keinesfalls durch das Abwarten von Laborergebnissen verzögert werden.

**Osteoporose** – Hohe Glukokortikoid-Substitutionsdosen über 25 mg bis 30 mg Hydrocortison pro Tag verursachen Knochenveränderungen im Sinne einer Osteoporose (20). Setzt man jedoch niedrigere Dosen ein (< 25 mg Hydrocortison/d), so sinkt die Zahl der Osteoporosefälle (21). Synthetische Steroide wie Prednisolon scheinen durch ihre höhere Potenz (e8) einen stärkeren Effekt auf den Knochen zu haben (21).

**Metabolisch kardiovaskuläre Risikofaktoren** – Der physiologische Cortisol-Tagesrhythmus hat einen Einfluss auf die tageszeitlich unterschiedliche Glukosetoleranz. Die Höhe der täglichen Glukokortikoidmenge korreliert bei sekundärer NNR-Insuffizienz mit einem höheren Body-mass-Index, höheren Cholesterin- und Triglyceridwerten und einer höheren Prävalenz von Diabetes mellitus (22, 23). Eine Gabe von Hydrocortison nach 17 Uhr bewirkt eine stärkere Insulinresistenz als eine Gabe am Morgen (9).

**Lebensqualität** – Die Lebensqualität ist bei Patienten mit NNR-Insuffizienz im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt (24). Dies scheint jedoch nicht von der Art des verwendeten Glukokortikoids oder der Häufigkeit einer Hydrocortison-Einnahme abzuhängen (25, 26). Eher scheint die in der Menge und dem zeitlichen Ablauf unphysiologische Glukokortikoidgabe verantwortlich zu sein (27).

**Mortalität**

Eine inadäquate Anpassung der Steroide in Stresssituationen als auch dauerhaft zu hohe Dosen führen zu einem Anstieg der Mortalität bis auf das 1,5- bis 2-fache (verminderte Lebenserwartung bei Frauen etwa drei, bei Männern etwa 11 Jahre [19]). Haupttodesursachen sind Nebennierenkrisen (mindestens 25 %), Infektionen, kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen (28, 29). Ein besonderes Risiko besteht für Patienten mit Diagnose vor dem 40. Lebensjahr und für Patienten mit begleitendem Diabetes mellitus Typ 1 (19, 28).

Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz zeigen ebenfalls eine erhöhte Mortalitätsrate, die durch kardiovaskuläre Ereignisse bedingt scheint (30–32). Insbesondere Hydrocortison-Substitutionsdosen > 25mg/d verursachen eine erhöhte Mortalität (33).

**Verbesserung der heutigen Therapie Vermeidung von Nebennierenkrisen**

Die Information, Aufklärung und stete Schulung der Betroffenen und ihrer Angehörigen über die Erkrankung und deren Therapie und das Erkennen einer Nebennierenkrise ist unabdingbar (10, 34). Adäquates

Verhalten und selbstständige Dosisanpassungen der Substitutionstherapie tragen zur Vermeidung beziehungsweise Bewältigung von Notfallsituationen bei. Der häufigste Fehler ist das Zuwarten bei Infektionen und die zu späte Steigerung der Hydrocortisonsubstitution. Viele Ärzte kennen zudem das Krankheitsbild der Nebennierenkrise nicht. In einer kritischen Situation kann jedes Glukokortikoid über jede Form der Applikation gegeben werden (p.o, rektal, i.v, i.m.). Jeder Patient sollte über einen speziellen Notfallausweis (*eAbbildung 1*) verfügen, dem die Notfallmaßnahmen zu entnehmen sind und die Kontaktdaten eines versierten Endokrinologen (*Kasten 2*). Neuerdings gibt es eine zusätzliche Europäische Notfallkarte (*eAbbildung 2*). Jeder Patient sollte zusätzlich mit einer „Notfallausrüstung“ ausgestattet sein, und eine entsprechende Schulung erhalten haben (*Kasten 2*) (10, 35).

#### Neue Medikamente

Keines der bisherigen Glukokortikoidmedikamente kann die Cortisol-Tagesrhythmik vollständig imitieren, jedoch gibt es einige neue Entwicklungen.

#### Verzögert freisetzende Präparate

**Hydrocortison mit veränderter Wirkstofffreisetzung (5- und 20 mg-Tabletten)** – Diese neue Form der Hydrocortison-Substitution ist seit Ende 2012 in einigen europäischen Ländern (inklusive Deutschland) für die Behandlung der NNR-Insuffizienz bei Erwachsenen zugelassen. Sie besteht aus einer schnell freisetzenden Hülle mit Hydrocortison und einem Kern, der den Wirkstoff verzögert freisetzt. Dadurch muss dieses Präparat nur einmal täglich morgens verabreicht werden. In der randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie zeigte sich durch diese retardierte Form eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, des Blutdruckes und des metabolischen Profils (36).

**Prednison mit veränderter Wirkstofffreisetzung (1, 2 und 5 mg-Tabletten)** – Diese zeitlich-verzögert freisetzende Prednison-Tablette wird abends um 22 Uhr eingenommen und beginnt ab 3 Uhr nachts zu wirken. Sie ist zugelassen für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Diese Tablette zeigte in einer kleinen, nicht-verblindeten Studie eine Verbesserung der morgendlichen Müdigkeit und Beschwerden im Vergleich zu herkömmlich um 8 Uhr eingenommenem Prednisolon bei Patienten mit Nebennieren-Insuffizienz (37).

**Hydrocortison mit verzögerter Wirkstofffreisetzung** – Diese verzögert-wirkende Hydrocortison-Tablette wird ebenfalls abends eingenommen und wirkt in den frühen Morgenstunden (38, 39), ist aber noch in der Entwicklung.

**Hydrocortison-Pumpentherapie** – Die kontinuierliche Gabe von Hydrocortison über eine Pumpe konnte in einer Pilotstudie mit sieben Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erzielen. Eine größere Studie ist derzeit in Norwegen geplant. Durch die Pumpentherapie lässt sich die Hydrocortisongabe dem physiologischen Profil sehr gut annähern (27, 40).

#### KERNAUSSAGEN

- Die Nebennieren-Insuffizienz ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen.
- Hydrocortison ist die 1. Wahl für die Glukokortikoidsubstitution, wobei ein starres Therapieschema verlassen und eine tagtägliche Adaption vorgenommen werden sollte (zum Beispiel  $\pm 5$  mg Hydrocortison).
- Komplikationen entstehen durch zu niedrige (Nebennierenkrisen) oder zu hohe Substitutionsdosen (metabolisches Syndrom, Osteoporose). Die Therapieüberwachung erfolgt primär nach klinischen Gesichtspunkten.
- Infektionskrankheiten sind das Hauptrisiko für Nebennierenkrisen und müssen früh und konsequent behandelt werden. Bei Diarrhö und Erbrechen ist eine sofortige parenterale Gabe von 100 mg Hydrocortison notwendig.
- Wiederholte Schulungen von Patienten und Angehörigen sind notwendig. Patienten sollten mit Notfallausweis und Notfallset ausgestattet werden.

#### Interessenkonflikt

Alle beteiligten Autoren nehmen an einer Registerstudie gesponsert durch Viropharma Inc. teil.

Prof. Quinkler hat eine Beratertätigkeit für Viropharma Inc. Er erhielt Erstattung für Kongress-, Reise- und Übernachtungskosten sowie Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Viropharma.

Prof. Beuschlein wurden Reise- und Übernachtungskosten von Viropharma erstattet und er bekam Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Viropharma.

PD Dr. Hahner hat eine Beratertätigkeit für Viropharma Inc. Sie erhielt Reise- und Übernachtungskosten sowie Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Viropharma.

Dr. Meyer erhielt Erstattung für Kongress-, Reise- und Übernachtungskosten von Lilly und Ipsen.

Prof. Schöfl erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit von Viropharma.

Prof. Stalle erklärt, dass außer der Teilnahme an der gesponserten Registerstudie kein Interessenkonflikt besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 2. 5. 2013, revidierte Fassung angenommen: 6. 8. 2013

#### LITERATUR

1. Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.
2. Betterle C, Morlin L: Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161–72.
3. Lovas K, Husebye ES: High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 787–91.
4. Grossman AB: Clinical Review: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4855–63.
5. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA: Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542–5.
6. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P: The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 226–30.

7. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al.: Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013; S0953-S6205.
8. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M: Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 525–31.
9. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, Van CE: Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3082–92.
10. Quinkler M, Hahner S: What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 21–5.
11. Lebbe M, Arit W: What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 497–502.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
13. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J: Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 719–29.
14. Meyer G, Hackemann A, Reusch J, Badenhoop K: Nocturnal hypoglycemia identified by a continuous glucose monitoring system in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's Disease). *Diabetes Technol Ther* 2012 14: 386–8.
15. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al.: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3676–81.
16. Hahner S, Allolio B: Dehydroepiandrosterone to Enhance Physical Performance: Myth and Reality. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 127–39.
17. Hahner S, Allolio B: Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 167–79.
18. 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: 597–602.
19. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, et al.: Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 233–7.
20. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M, et al.: Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 993–1002.
21. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M: Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 85–92.
22. Dullaart RP, Schols JL, van der SG, Zelissen PM, Sluiter WJ, van Beek AP: Glucocorticoid replacement is associated with hypertriglyceridemia, elevated glucose and higher non-HDL cholesterol, and may diminish the association of HDL cholesterol with the –629C > A CETP promoter polymorphism in growth hormone-receiving hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 359–66.
23. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G: The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3954–61.
24. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al.: Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3912–22.
25. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B, Quinkler M: Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 811–7.
26. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al.: Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 297–304.
27. Lovas K, Husebye ES: Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 109–12.
28. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G: Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4849–53.
29. Smans LC, Souverein PC, Leufkens HG, Hoepelman AI, Zelissen PM: Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 609–14.
30. Rosen T, Bengtsson BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285–8.
31. Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, et al.: Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 1069–77.
32. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al.: Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; 31: 301–42.
33. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al.: ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4216–23.
34. Repping-Wuhs HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR: A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 17–22.
35. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B: Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 147–54.
36. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al.: Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 473–81.
37. Langenheilm J, Ventz M, Hinz A, Quinkler M: Modified-release prednisone decreases complaints and fatigue compared to standard prednisolone in patients with adrenal insufficiency. *Horm Metab Res* 2013; 45: 96–101.
38. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker GT, Ross RJ: Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 130–5.
39. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al.: Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1548–54.
40. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, et al.: Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 45–50.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Marcus Quinkler  
 Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie,  
 Diabetologie und Stoffwechsel, Charité Campus Mitte  
 Charité Universitätsmedizin Berlin  
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
 marcus.quinkler@charite.de

**Zitierweise**

Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK: Adrenal cortical insufficiency—a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(51–52): 882–8. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0882



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit5113](http://www.aerzteblatt.de/lit5113)

eSupplement:  
[www.aerzteblatt.de/13m0882](http://www.aerzteblatt.de/13m0882)

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Nebennierenrinden-Insuffizienz – lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen

Marcus Quinkler, Felix Beuschlein, Stefanie Hahner, Gesine Meyer, Christof Schöfl, Günter K. Stalla

## eLITERATUR

- e1. Willis AC, Vince FP: The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73: 286–8.
- e2. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, et al.: Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 618–23.
- e3. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A: Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 2008; 11: 147–54.
- e4. Axelrod L: Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 39–65.
- e5. Husebye E, Lovas K: Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 147–57.
- e6. Schöfl C, von zur MA: Vermeidung unerwünschter Wirkungen einer Glukokortikoidtherapie [Preventing adverse side-effects of glucocorticoid therapy]. *Internist* 1997; 38: 371–8.
- e7. Addison T: On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules; London: Samuel Highley, 1855.
- e8. Caldato MC, Fernandes VT, Kater CE: One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 705–12.
- e9. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al.: Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36: 1937–49.
- e10. Fujita Y, Kitamura T, Otsuki M, et al.: Exenatide alters absorption of hydrocortisone in a diabetic patient with panhypopituitarism: iatrogenic adrenal insufficiency. *Diabetes Care* 2013; 36: e8. doi: 10.2337/dc12-1499.
- e11. Hazeldine J, Arit W, Lord JM: Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 127–36.
- e12. Dahlqvist P, Bensing S, Ekwall O, Wahlberg J, Bergthorsdottir R, Hulting AL: [A national medical emergency card for adrenal insufficiency. A new warning card for better management and patient safety]. *Lakartidningen* 2011; 108: 2226–7.

**Zeichen eines drohenden Corticoid-Mangelzustandes**

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Unterzuckerungen (Kaltschweißigkeit, Herzrasen, Hunger)
- Niedriger Blutdruck, Schwindel
- Antriebsarmut, Reizbarkeit oder Apathie
- Gewichtsabnahme
- Flüssigkeitsmangel
- Langsamer Herzschlag
- Kreislaufkollaps
- Schock mit tiefer Bewusstlosigkeit
- Verschiebung der Blutsalze

**Die Behandlung des Patienten erfolgt durch**

Hausarzt \_\_\_\_\_

Betreuende endokrinologische Institution \_\_\_\_\_

Datum/Unterschrift behandelnder Arzt \_\_\_\_\_

**Wichtige Informationen**


- Impfungen sind grundsätzlich entsprechend den Empfehlungen der STIKO uneingeschränkt möglich, bei febriler Impfreaktion sollte die Glucocorticoid-dosis gesteigert werden.
- Hydrocortison wird u.a. in der Leber durch das Enzym CYP3A4 abgebaut. Bei längerfristiger Einnahme von Medikamenten, die die Aktivität von CYP3A4 erhöhen (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskrautextrakt, Miltotane), muss ggf. die Hydrocortison-Dosis gesteigert werden. Bei Medikamenten, die den Abbau verlangsamen (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Aprepitant, Verapamil, Cimetidin, HIV-Proteaseinhibitoren), muss ggf. die Dosis reduziert werden. Die Dosisanpassung sollte jeweils mit dem behandelnden Endokrinologen besprochen werden.
- Im Rahmen einer Schwangerschaft muss die Corticoid-Dosis individuell angepasst werden und eine engmaschige endokrinologische Betreuung der Patientin gewährleistet sein.

**Für den Zoll**  
Diese Person führt zur Aufrechterhaltung einer Hormonersatztherapie ein Spritzenbesteck und/oder einen Pen als Injektionshilfe sowie Hydrocortison und/oder andere Medikamente mit sich.

**For customs**  
This person is undergoing continuous hormone replacement therapy, and for this reason is carrying an injection device/pen, hydrocortisone and/or other drugs.

Die Erstellung des Ausweises erfolgte in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

Fachliche Beratung durch:  
Prof. Dr. Ch. Schödl, Schwerpunkt Endokrinologie u. Diabetologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Erlangen  
PD Dr. M. Quinkler, Bereich Klinische Endokrinologie, Charité Campus Mitte Charité Universitätsmedizin Berlin  
Prof. Dr. M. Fassnacht, Medizinische Klinik und Poliklinik IV - Endokrinologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München





**NOTFALL-AUSWEIS**  
für Patienten mit einer Hormonersatztherapie bei Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse 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 or rectal application with him/her.



Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.  
www.glandula-online.de  
Mitglied der ACHSE  


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

Foto

Name / surname \_\_\_\_\_ Vorname / first name \_\_\_\_\_

Geburtsdatum / date of birth \_\_\_\_\_

Anschrift / address \_\_\_\_\_

Telefon / phone \_\_\_\_\_

im Notfall zu benachrichtigen / in case of emergency to be informed \_\_\_\_\_

**Bitte führen Sie diesen Ausweis stets bei sich**

**Diagnose**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Dauerhafte Substitution (Dosis/Tag)**

- Glucocorticoid \_\_\_\_\_
- Mineralocorticoid (nur für Patienten mit primärer NN-Insuffizienz) \_\_\_\_\_
- L-Thyroxin \_\_\_\_\_
- Sexualhormon \_\_\_\_\_
- Somatotropin \_\_\_\_\_
- Desmopressin \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ weitere wichtige Medikamente

**Situationen, in denen ein Corticoid-Mangel droht, der mit der Gabe von Hydrocortison (oder im Notfall mit jedem anderen Glukocortikoid) substituiert werden muss**

Fieber	> 37,5 °C > 38,5 °C > 39,5 °C	doppelte Dosis dreifache Dosis vierfache Dosis, Arztkonsultation notwendig!
Geringe Belastung	Erkältung Körperliche Belastung (z. B. weiter Spaziergang, Zahnarztbesuch)	1,5 fache Dosis
Mittlere Belastung	Infektion mit ambulanter Antibiotika-Gabe einmaliges Erbrechen /Durchfall Körperliche Belastung (z. B. Bergwandern)	doppelte Dosis
Starke Belastung	Schwere Infektion mit intravenöser Antibiotika-Gabe mehrfaches Erbrechen/Durchfall	dreifache Dosis (aber mind. 60mg) / ggf. i. v. oder Zäpfchen
sehr starke Belastung	schwerer Unfall Schock Bewusstlosigkeit Sepsis	100 mg i. v. und anschl. Weitere 100 mg in 24 h
Operationen	ambulant stationär (Vollnarkose)	20 mg am OP Tag OP Tag: 200 mg i. v. 1. Folgetag: 150 mg i. v. 2. Folgetag: 100 mg i. v. anschl. je nach Zustand weiterhin i. v. oder oral 100 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. / 24 h
Kinder		

**Hydrocortison wirkt nur 6-8 Stunden und muss deshalb bei länger anhaltenden Problemen mehrfach täglich gegeben werden.**

eAbbildung 1: Neuer Notfallschein des Netzwerks für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V. (www.glandula-online.de/cms/cms/front\_content.php).



**eAbbildung 2:** Europäische Notfallkarte, die von einem unabhängigen Expertengremium europäischer Endokrinologen ausgewählt wurde. Die deutsche Version, die hier abgebildet ist, ist zweiseitig (eine Seite auf Deutsch, Rückseite auf Englisch), und ist bei der Sektion „Nebenniere, Steroide und Hypertonie“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) hinterlegt unter [www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php](http://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php). Die ursprünglich schwedische Notfallkarte wurde von Per Dahlqvist und Kollegen entworfen (e12).