

Nebennierenkrise

Prof. Dr. Bruno Allolio

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Leiter der Abteilung internistische Endokrinologie
Universitätsklinik Würzburg, Deutschland

Schlüsselwörter: Nebennierenkrise, Hydrocortison, DosisEinstellung, Schulung,
Nebenniereninsuffizienz

Zusammenfassung

Die Nebennierenkrise ist ein lebensbedrohlicher Notfall, der zu einer erhöhten Sterblichkeit von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz beiträgt. In Studien bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz unter Substitution zeigte sich eine Häufigkeit von 5 – 10 Nebennierenkrisen pro 100 Patientenjahren, mit einer Sterblichkeit an einer Nebennierenkrise von 0,5 pro 100 Patientenjahre.

Patienten mit Nebennierenkrisen zeigen typischerweise ein deutlich beeinträchtigtes Wohlergehen, niedrigen Blutdruck, Übelkeit und Erbrechen, und Fieber, das gut auf parenterale Hydrocortison-Verabreichung anspricht. Infektionen sind der häufigste Grund für Nebennierenkrisen.

Mangel an einer Steigerung der Cortisolkonzentrationen während einer Infektion erhöht die Freisetzung pro-entzündlicher Cytokine und die Empfindlichkeit für toxische Wirkungen dieser Cytokine (z.B. Tumornekrose Faktor Alpha). Außerdem können pro-entzündliche Cytokine die Glukocortikoid Rezeptor Funktion beeinträchtigen und so den Glukocortikoidmangel verschlimmern. Die Behandlung einer Nebennierenkrise ist einfach und hoch effektiv. Sie besteht aus intravenösem Hydrocortison (initial ein Bolus mit 100 mg, gefolgt von 200 mg über 24 Stunden als Dauerinfusion) und 0,9 % Kochsalzlösung (1000 ml innerhalb der ersten Stunde). Die Prävention einer Nebennierenkrise erfordert eine entsprechende Dosisanpassung bei belastenden medizinischen Verfahren (z.B. eine schwerwiegende Operation) und bei hochfieberhaften Erkrankungen (z.B. Infekte).

Patientenschulung ist der Schlüssel für solche Dosisanpassungen, aber die gegenwärtigen Schulungskonzepte sind nicht effektiv genug. Folglich sind verbesserte Schulungsstrategien notwendig.

Jeder Patient sollte einen Notfallausweis tragen und sollte mit einem Notfallkit versorgt sein, um sich selbst Hydrocortison parenteral zu verabreichen. Ein Hydrocortison Pen würde ein großes Potential besitzen, um die gegenwärtigen Barrieren einer Selbstinjektion von Hydrocortison zu verringern.

Von verbesserter Patientenschulung und Maßnahmen, um die parenterale Hydrocortison Eigenverabreichung in drohenden Krisen zu erleichtern, wird eine deutliche Reduktion von Morbidität und Mortalität infolge einer Nebennierenkrise erwartet.

Einführung

Diese Übersichtsarbeit über Nebennierenkrisen basiert auf persönlicher Erfahrung, eigener Forschung und umfassender Evaluation der Literatur. Ziel der Arbeit ist die deutliche Senkung von Morbidität und Mortalität von Krisen.

Der erste zu sein, der eine Nebenniereninsuffizienz bei einem Patienten diagnostiziert und behandelt nach Monaten des Leidens mit einer Vielzahl von nicht zielführenden Untersuchungen, ist eine höchst lohnende Erfahrung für jeden Endokrinologen. Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Behandlung ist eine tiefgreifende Verbesserung des Wohlbefindens normalerweise erreicht und wird von Patienten oftmals wie eine Wunderheilung empfunden. Diese anfängliche gewaltige Verbesserung im Wohlbefinden täuschte Spezialisten für lange Zeit und ließ sie glauben, dass behandelte Patienten mit Nebenniereninsuffizienz ein überwiegend normales Leben mit einer normalen Lebenserwartung führen. Erst in den letzten Jahren wurde es offensichtlich, dass die Wiederherstellung der Lebensqualität unvollständig bleibt. Die Gründe für diese unvollständige Erholung des Wohlbefindens mit der gegenwärtigen Substitutionstherapie sind noch nicht vollkommen verstanden und bestehen unter anderem aus einem nicht-physiologischen Glucokorticoidersatz mit einem veränderten Tagesrhythmus der Cortisolverfügbarkeit, einem Mangel an DHEA und einer reduzierten Adrenalinsekretion des Nebennierenmarks.

Noch neuer ist die Entdeckung, dass auch die Mortalität bei Patienten mit chronischer Nebenniereninsuffizienz erhöht ist, die die Standardsubstitution erhalten. Dieses betrifft auch Patienten mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz. Die um mehr als verdoppelte Sterblichkeit bei primärer Nebenniereninsuffizienz liegt dabei hauptsächlich an kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionen.

Besonders wichtig: auch die Nebennierenkrise trägt zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit diagnostizierter chronischer Nebenniereninsuffizienz bei. Die Nebenniereninsuffizienz war verantwortlich für 15 % Todesfälle in einer norwegischen Studie mit über 130 verstorbenen Patienten mit Morbus Addison, was höchstwahrscheinlich auf eine Nebennierenkrise zurückzuführen ist. Zwei schwedische Studien, die die nationale Datenbank bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz auswertete, hat „endokrine Ursachen“ für den Tod von 12,6 % beziehungsweise 8,3 % dieser Patienten verantwortlich gemacht, was auch darauf hindeutet, dass in diesen Fällen eine Nebennierenkrise eine Rolle spielt. Ähnlich wurde bei 1286 schwedischen Patienten mit Hypophyseninsuffizienz eine Nebennierenkrise als Reaktion auf akuten Stress und gleichzeitiger zusätzlicher Erkrankung als wichtiger Grund für eine erhöhte Sterblichkeit identifiziert.

Studien über die Epidemiologie von Nebennierenkrisen geben ein übereinstimmendes Bild mit einer Häufigkeit von 5 bis 10 Nebennierenkrisen pro 100 Patientenjahren für Patienten mit Standardsubstitution. In einer retrospektiven Studie von 444 Patienten mit primärer oder sekundärer Nebenniereninsuffizienz beobachteten wir eine Häufigkeit von 6,3 Nebennierenkrisen pro 100 Patientenjahren. Reisch et al. erforschten die Häufigkeit bei erwachsenen Patienten mit angeborener kongenitaler Hyperplasie (CAH) und berichteten eine Häufigkeit von 5,7 Krisen pro 100 Patientenjahren. Erst kürzlich untersuchten Ritzel et al. Patienten nach einer bilateralen Adrenalectomie bei Cushing Syndrom und fanden 9,3 Krisen pro 100 Patientenjahren. Die bis jetzt größte Untersuchung wurde über eine schriftliche Erhebung von der britischen Addison Selbsthilfegruppe an 841 Patienten aus Großbritannien, Kanada, Australien und Neuseeland durchgeführt, die eine Häufigkeit von 8 Krisen pro 100 Patientenjahren anzeigt. Jedoch waren dies alle retrospektive Studien, die für verschiedene Fehler anfällig sind.

In der ersten prospektiven Studie beobachteten wir kürzlich 64 Nebennierenkrisen bei 767,5 Patientenjahren (8,3 Krisen pro 100 Patientenjahren). Folglich wird einer von 12 Patienten eine lebensbedrohende Krise im kommenden Jahr bekommen. Dies ist ein erheblicher Prozentsatz. Anzumerken ist, dass es eine ungleiche Verteilung beim Auftreten von Krisen gibt, da einige Patienten keine einzige Nebennierenkrise in Jahrzehnten bekommen, während andere wiederholt Krisen haben. Die Gründe für diese Variabilität in der Anfälligkeit für Krisen werden nicht verstanden.

Wichtig ist, dass in dieser ersten prospektiven Studie, die zwei Jahre lang dauerte, vier Patienten an einer Nebennierenkrise starben, was zu einer Mortalität durch eine Krise von 0,5 pro 100 Patientenjahren führt.

Wenn sich das in zukünftigen Studien bestätigen würde, würde dieses eine nicht zu akzeptierende Anzahl an Todesfällen durch eine Nebennierenkrise bedeuten, weil dieser Zustand vorzüglich behandelbar ist. Eine Häufigkeit einer Nebenniereninsuffizienz von 2,18 bis 4,20 pro 10 000 Einwohnern und einer Bevölkerung von 507 Millionen in der EU (www.ec.europa.eu/eurostat) vorausgesetzt, betrifft eine Nebenniereninsuffizienz zwischen 110 526 und 212 940 Menschen in der EU, weshalb man mit 5 526 bis 10 647 Todesfällen durch eine Nebennierenkrise im kommenden Jahrzehnt in der EU rechnen muss, wenn die gegenwärtige Situation so bleibt.

Ein erhellender Fall

Ein 40-Jähriger Mann mit Morbus Addison und stabiler Substitutionstherapie seit 20 Jahren bekam Durchfall und Erbrechen. Seine kleinen Töchter waren kürzlich an einer Gastroenteritis erkrankt, die auf eine Norovirus Infektion zurückzuführen war, festgestellt in ihrem Hort.

Der Patient erhöhte seine orale Hydrocortisondosis, aber am nächsten Tag hatte sich sein Allgemeinzustand deutlich verschlechtert. Seine Frau riet ihm zu ärztlicher Hilfe, aber er lehnte mit der Begründung ab, dass er allein mit dem Problem fertig werden könnte. Er erhöhte wieder die orale Hydrocortisondosis. Am folgenden Tag rief seine Frau den Notarzt wegen offensichtlichen Kreislaufproblemen. Bei Ankunft im Krankenhaus hatte der Patient keinen messbaren Blutdruck mehr. Eine Wiederbelebung wurde sofort eingeleitet mit der Verabreichung von intravenösem Hydrocortison und Rehydratation. Eine vorübergehende Stabilisierung durch Herz-Lungen Wiederbelebung blieb aber letztendlich erfolglos, und der Patient starb an den Folgen der Nebennierenkrise. Angeblich erzählte seine Tochter später ihren Freunden, dass sie verantwortlich sei für den Tod ihres Vaters, weil sie die Infektion in die Familie gebracht habe.

Eine Vielzahl Lehren könnte aus diesem Fall gezogen werden: Gastroenteritis ist ein besonders gefährlicher Auslöser für eine Nebennierenkrise, orales Hydrocortison ist häufig ungenügend um eine drohende Krise aufzuhalten, gegenwärtige Patientenschulung ist oft nicht genügend effektiv, mangelnder Wille Hilfe zu holen (der Ehefrau zufolge ein Zug seiner Persönlichkeit) bedeutet ein immenses Risiko, und von einem bestimmten Zeitpunkt an wird die Schädigung durch eine Nebennierenkrise irreversibel, da sie auf medizinische Maßnahmen nicht länger anspricht. Und schließlich wirkt sich solch ein Ereignis wahrscheinlich ein Leben lang schädlich auf die Lebensqualität der betroffenen Familien aus.

Dieser Tod eines unserer Patienten, der eine wiederholte Schulung während seiner Arztbesuche und detaillierte schriftliche Informationen seine Krankheit betreffend erhalten hatte, hatte selbstverständlich auch eine Auswirkung auf meine Einstellung zur Prävention einer Krise: Ich schloss daraus, dass größere Anstrengungen nötig sind, um erfolgreich eine solch einfach zu vermeidende Mortalität einer Nebennierenkrise zu bekämpfen.

Klinisches Bild

Patienten mit Nebennierenkrisen zeigen typischerweise einen deutlich erniedrigten Blutdruck und klinische Zeichen eines Volumenmangels. Eine genaue kardiovaskuläre Untersuchung kann ein anormales EKG oder sogar den Beweis einer Kardiomyopathie ergeben. Patienten erscheinen oft erschöpft und depressiv. Sie berichten von allgemeiner Erschöpfung und einem tiefen Mangel an Energie. Eine Nebennierenkrise ist oft verbunden mit Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, was häufig als Zeichen einer Gastroenteritis fehldiagnostiziert wird, vor allem deshalb, weil Patienten über Bauchschmerzen klagen können, was an eine Bauchfellentzündung im Frühstadium denken lässt. Fieber wird häufig beobachtet, weil in vielen Fällen eine Nebennierenkrise durch eine Infektion ausgelöst wird. Jedoch kann sich Fieber auch als Fieber unbekannter Herkunft zeigen. In einem späteren Stadium können Patienten ein beeinträchtigtes Denkvermögen und Schläfrigkeit aufweisen.

Bei Patienten mit nicht diagnostizierter Nebenniereninsuffizienz gibt es gewöhnlich eine Krankengeschichte von ständiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes über Wochen, Monate oder sogar Jahre hinweg mit starker werdender Erschöpfung, Anorexie und Gewichtsverlust. Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz entwickeln die charakteristisch stärker werdende Pigmentierung, die Folge einer Hypersekretion von Proopiomelanocortin-Peptiden ist, die zur Diagnose führen kann. Bei einer erheblichen Untergruppe von Patienten wird eine psychiatrische Erkrankung diagnostiziert, vor allem als Anorexia nervosa.

Die meisten Patienten haben umfangreiche und wiederholte klinische Untersuchungen durchgemacht, Endoskopien und Tomografien eingeschlossen. Ein plötzliches massiv verschlechtertes Krankheitsbild bis hin zum Vollbild einer Krise wird dann möglicherweise durch ein belastendes Ereignis ausgelöst (z.B. Operation oder Infektion).

In einer Anzahl von Studien wurden Gründe für Nebennierenkrisen bei Patienten mit schon diagnostizierter chronischer Nebenniereninsuffizienz untersucht. Wieder waren die häufigsten Auslöser dafür Infektionen, besonders Gastroenteritis. Außerdem tragen Operationen, anstrengende körperliche Belastung, emotionaler Stress und Unfälle dazu bei. Anzumerken ist, dass die Beendigung einer Glukocortikoid Therapie durch den Patienten (oder durch den behandelnden Arzt!) auch eine Nebennierenkrise hervorrufen kann. In einer kürzlichen Studie waren in ungefähr 10 % der Fälle Patienten nicht in der Lage einen klaren Grund für die Krise anzugeben.

Aus meiner Erfahrung heraus dauert die Entwicklung einer Nebennierenkrise normalerweise mehrere Stunden. Jedoch gibt es eine erhebliche Schwankung, und ein Freund von mir, der ein erfahrener Kinderendokrinologe ist, beharrte darauf, dass sich eine Nebennierenkrise bei Kindern oft sehr schnell entwickelt (Wolfgang Sippell, persönliche Mitteilung). Bei Kindern scheint auch eine Hypoglykämie häufiger aufzutreten als bei Erwachsenen. Ein orthopädischer Kollege mit langandauernder Nebenniereninsuffizienz bestätigte mir auch, dass seine Krisen sich gelegentlich innerhalb einer Stunde entwickelten, so dass es für ihn sehr schwierig sei, die notwendigen präventiven Maßnahmen zu ergreifen. In einer Übersicht mit 37 Patienten, die eine Nebennierenkrise im Zusammenhang mit einer prospektiven Studie erlitten hatten, war die durchschnittliche Zeit von den ersten Symptomen bis zum Kontakt mit professionellen Helfern 135 Minuten (mit einer Spanne von fünf Minuten bis zu sieben Tagen). (unveröffentlichte Daten)

Definition einer Krise

Als wir eine prospektive Studie zur Häufigkeit einer Nebennierenkrise bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz planten, erkannten wir die Notwendigkeit zu definieren, was tatsächlich eine Nebennierenkrise ausmacht. Jedoch fanden wir weder ein Lehrbuch noch eine Veröffentlichung für eine solche Definition, was uns vor die Aufgabe stellte, unsere eigene Definition zu entwickeln. Wir entschieden uns dann, die Nebennierenkrise als eine massive Einschränkung des Allgemeinbefindens zu definieren mit mindestens zwei der folgenden Bedingungen: niedriger Blutdruck (systolisch < 100 mmHg), Übelkeit oder Erbrechen, schwere Erschöpfung, Hyponaträmie, Hypoglykämie, Hyperkalämie, die eine anschließende parenterale Glukocortikoid Verabreichung erforderlich macht. Es stellte sich dabei in unserer prospektiven Studie heraus, dass Hyponaträmie und Hyperkalämie sehr wenig zur faktischen Fallfindung beitrugen.

Außerdem führten wir Schweregrade ein, abhängig davon, welche Behandlung erforderlich ist:
Stufe 1 : ambulante Betreuung; Stufe 2: Behandlung im Krankenhaus auf der Allgemeinstation;
Stufe 3: Behandlung auf der Intensivstation und schließlich Stufe 4: Tod durch Nebennierenkrise.

Über diese Definition lässt sich natürlich streiten. Vor allem kann es wichtig sein, das Ansprechen der Symptome auf die Verabreichung von Glukocortikoiden auch mit einzubeziehen. Zum Beispiel zeigte einer meiner Patienten (Entfernung der Nebennieren bei einem metastasierenden ACTH produzierenden Neuroendokrinen Tumor) keine Besserung seiner sehr stark beeinträchtigten Gesundheit und des niedrigen Blutdrucks nach intravenöser Verabreichung von Glukocortikoiden. Später wurde eine Darmperforation festgestellt. Folglich wird hier eine leicht modifizierte Definition in Schaubild 1 gegeben. Ich glaube, dass diese Definition sehr wertvoll ist und als pragmatische Arbeitsgrundlage für zukünftige prospektive Studien dienen kann.

Physiopathologie einer Nebennierenkrise

Die Physiopathologie der Nebennierenkrise ist nur zum Teil verstanden. Der niedrige Blutdruck kann durch das Fehlen der permissiven Wirkung der Glukocortikoide auf die adrenergen Rezeptoren erklärt werden und durch den Volumenmangel, der durch das Fehlen von Natrium und Flüssigkeitsretention wegen mangelnder Mineralkortikoid Aktivität verursacht wird. Volumenmangel kann darüber hinaus zusätzlich durch Erbrechen und Durchfall verstärkt werden.

Es ist gut bekannt, dass Fieber und Infektionen bei Gesunden zu einem Cortisolanstieg führen, und deswegen wird allgemein empfohlen, diesen Cortisolanstieg durch Anpassung der Hydrocortisonosis bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz nachzuahmen. Dieses Vorgehen ist anerkannte Standardtherapie, aber trotzdem sind die zugrunde liegenden Mechanismen teilweise unbekannt. Es wurde postuliert, dass Glukocortikoide die Stressreaktion durch permissive, suppressive, stimulierende und vorbereitende Wirkungen beeinflussen. Bei Patienten mit noch nicht diagnostizierter Nebenniereninsuffizienz ist ein Fehlen der permissiven Wirkung der Glukocortikoide sehr wahrscheinlich, was zu einer eingeschränkten Aktivierung und Reaktionsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems führt. Man darf annehmen, dass ausreichende, dauerhafte Substitutionstherapie bei chronischer Nebenniereninsuffizienz genügend Glukocortikoidaktivität für die permissive Wirkung sicherstellt und dadurch eine ausreichende Empfindlichkeit für Katecholamine bei Stress bietet.

Bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz fehlt wahrscheinlich weniger die permissive Wirkung, sondern es fehlt die suppressive Wirkung der erhöhten Glukocortikoidwirkung, besonders bei akuter Nebennierenkrise. Diese suppressive Wirkung verhindert die schädigenden Auswirkungen einer überschießenden Immunabwehr (wahrscheinlich durch proinflammatorische Zytokine vermittelt). Eine Infektion löst die Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin1, Tumor Nekrose Faktor Alpha und Interleukin 6 aus, was physiologisch die Hypothalamus–Hypophyse–Nebennieren-Achse stimuliert und so zu erhöhten Cortisolspiegeln führt.

Hohe Glukocortikoidspiegel wiederum vermindern die Ausschüttung und auch die Wirkung der Zytokine, was deren mögliche schädliche Auswirkungen verhindert. Entsprechend sind bei Tierversuchen unter Adrenalektomie die Zytokine erhöht und TNF Alpha oder IL-1 Spiegel, die von gesunden Tieren problemlos überlebt werden, sind bei Glukocortikoidmangel tödlich.

In einem Mausmodell zur akuten Nebenniereninsuffizienz erhöhte die Adrenalektomie die Sensitivität bezüglich der tödlichen Effekte von TNF-Alpha. Adrenalektomierte TNF Rezeptor Ia und Ib Null Mäuse waren resistent gegenüber den tödlichen Effekten von LPS wie auch Mäuse, die mit Anti-TNF behandelt wurden. Wenn man deshalb TNF-Alpha als Schlüsselmediator der Nebennierenkrise betrachtet, dann führt der Mangel an Glukocortikoiden sowohl zu einer erhöhten Freisetzung von TNF-Alpha als auch zu einer erhöhten Empfindlichkeit für TNF-Alpha.

Außerdem gibt es experimentelle Hinweise, dass TNF-Alpha Glukocortikoid- Rezeptor- Funktionen hemmt und dadurch einen Zustand von relativer Glukocortikoidresistenz bewirkt. Zusammengefasst kann der Mangel an hemmender Glukocortikoidaktivität eine Nebennierenkrise über eine erhöhte TNF-Alpha Ausschüttung, eine erhöhte TNF-Alpha Sensitivität und über eine TNF-Alpha-induzierte Glukocortikoidresistenz auslösen (Schaubild 1).

In anderen Fällen einer Nebennierenkrise (z.B. emotionaler Stress, Operation) sind wahrscheinlich ähnliche Mechanismen beteiligt; diese sind aber viel weniger untersucht. So kann z. B. Durch Operation die Ausschüttung von TNF-Alpha erhöht sein und andere Zytokine zusammen mit postoperativem Cortisolanstieg und emotionalem Stress können auch die Glukocortikoidresistenz verursachen.

Behandlung einer Nebennierenkrise

Bei Verdacht auf eine Nebennierenkrise ist eine unmittelbare therapeutische Behandlung erforderlich und bei nicht diagnostizierter Nebenniereninsuffizienz ist eine Behandlung auf eine Nebenniereninsuffizienz vor dem Nachweis der Diagnose durch Laborwerte sinnvoll. Die Behandlung ist einfach. Sie besteht aus parenteralem Hydrocortison (zu Beginn 100 mg Hydrocortison i.V. als Bolus) und zusätzlich 1000 ml isotonische Kochsalzlösung während der ersten Stunde zum Ersatz des Volumenmangels (s. Schaubild 2). Nur wenn Hydrocortison nicht zur Verfügung steht, sollte Prednisolon oder ein anderes synthetisches Glukocortikoid in entsprechender Dosierung verabreicht werden. Abhängig von dem Verlauf der Krankheit, die die Nebennierenkrise auslöste, sind zusätzliche Maßnahmen (Antibiotika, Thromboseprophylaxe) nötig. Diese Behandlung ist praktisch immer erfolgreich und führt zur Rückbildung der

Symptomatik innerhalb 24 Stunden.

Wenn eine Besserung in dieser Zeit nicht eintritt, müssen andere Ursachen für die massive Gesundheitsbeeinträchtigung abgeklärt werden. Wie bereits in der Falldarstellung erläutert wurde, erreicht man manchmal einen Punkt, von dem an es kein Zurück mehr gibt, ab dem auch eine optimale Patientenversorgung den Tod durch eine Nebennierenkrise nicht mehr verhindern kann. Außerdem habe ich in einem Fall bei lange unbehandelter Nebenniereninsuffizienz, die mit Verwirrtheit und Schläfrigkeit einherging, beobachtet, dass eine vollständige Rückbildung der Symptomatik mehrere Tage oder sogar bis zu einer Woche andauern kann.

Prävention einer Krise

Die physiologische Glukocortikoidausschüttung ist hoch flexibel und durch schnelle Verabreichung bei unerwarteten Notfällen angepasst. Als wir bei gesunden Studenten mit Speichelproben detaillierte Cortisolprofile untersuchten, waren wir beeindruckt von gelegentlichen unerklärlichen erhöhten und hohen Cortisolspitzenwerten. Durch Befragung fanden wir heraus, dass bei einem der Anstieg durch ein spät abendliches Squashspiel verursacht wurde, bei einem anderen, weil er die Straßenbahn zur Universität nur um einige Sekunden verpasst hatte.

In absehbarer Zukunft – falls überhaupt – wird keine Substitutionstherapie je in der Lage sein, diese erstaunlichen Anpassungsmechanismen einer gesunden HPA (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren)-Achse nachzuahmen. Jedoch können viele Stressoren vorhergesehen werden (z.B. eine geplante Operation). Dadurch wird es möglich, die Glukocortikoiddosis für den zu erwartenden Bedarf anzupassen, um einer akuten Verschlechterung und einer Nebennierenkrise vorzubeugen. Schaubild 3 gibt einen Überblick für eine Anpassung der Behandlung bei operativen Eingriffen, die auf den Empfehlungen der britischen Morbus Addison – Selbsthilfegruppe basieren.

Es ist wichtig, das hier zugrundeliegende Konzept zu verstehen. Mit der empfohlenen Dosisanpassung wird nicht beabsichtigt den durchschnittlichen Cortisolanstieg bei Gesunden mit vergleichbaren Behandlungen zu imitieren. Stattdessen wird die maximale Cortisolerhöhung nachgeahmt, die bei Gesunden während dieser Behandlungen ausgelöst wird, auch durch gravierende Komplikationen (z.B. postoperative Blutung). Patienten mit intakter Nebennierenfunktion können auf solche Probleme mit einer sofortigen Steigerung der Cortisolausschüttung reagieren.

Im Gegensatz dazu würde bei Nebenniereninsuffizienz eine zusätzliche Erhöhung der Cortisoldosis nur gegeben, wenn sich eine klinische Verschlechterung zeigt. Bis dahin kann wertvolle Zeit verloren sein, um die Hydrocortisondosis für den Notfall anzupassen. Deshalb zielt die Dosisanpassung auf den höheren Bereich einer normalen Erhöhung, um solche unerwarteten Notfälle in den Griff zu bekommen. Das kurzfristige Übermaß an Glukocortikoiden bedeutet für die Mehrheit der Patienten, die mit dieser Strategie behandelt werden, offensichtlich keine signifikanten Risiken.

Bei emotionalem oder mentalem Stress empfehle ich eine geringe Dosiserhöhung (z. B. 10 mg als zusätzliche Dosis). Im Falle beispielsweise eines schriftlichen oder mündlichen Examins oder bei einem Gerichtstermin sollte die zusätzliche Dosis eine Stunde davor genommen werden. Einige Patienten berichten von der Notwendigkeit einer Dosiserhöhung bei anstrengenden sportlichen Aktivitäten, und eine solche Dosiserhöhung ist verpflichtend bei vorwiegend am Schreibtisch arbeitenden Personen vor anstrengendem Sport (z. B. eine mehrstündige Bergtour bei untrainierten

Patienten). Ich bin ziemlich liberal – als Faustregel – bei einer kleineren, begründeten Dosiserhöhung und mehr fokussiert auf die Vermeidung einer dauerhaften Überdosierung über die Standarddosis hinaus (z. B. 30 mg Hydrocortison oder mehr). Bestimmte Medikamente erhöhen (z. B. Mitotan, Carbamazepin, Johanniskraut, Rifampicin), beziehungsweise vermindern (z. B. Grapefruitsaft, Ritonavir) den Cortisolstoffwechsel durch Induktion oder Hemmung von CYP3A4. Hier muss die Substitutionsdosis entsprechend angepasst werden.

Da Infektionen die häufigste Ursache für Nebennierenkrisen sind, wird vorgeschlagen, dass der Patient die Hydrocortisondosis bei Fieber über 38° C verdoppelt und sie bei einer Körpertemperatur über 39° C verdreifacht. Diese Dosierung wird beibehalten, so lange das Fieber fortbesteht und rasch (innerhalb von ein bis zwei Tagen) reduziert zur Standardsubstitution nach Genesung. Gastroenteritis stellt ein besonders hohes Risiko dar, weil die Glukocortikoidverfügbarkeit durch Erbrechen und Durchfall gefährdet sein kann, während gleichzeitig der Bedarf deutlich erhöht ist. Folglich wird eine frühzeitige parenterale Hydrocortisongabe (100 mg s.c.) dringend empfohlen, entweder durch den Patienten selbst oder durch einen Arzt. Es kann notwendig werden, diese Dosierung zu wiederholen, und ärztliche Versorgung sollte früh für eine Abklärung hinzugezogen werden. Ähnlich ist bei schweren Infektionen (z. B. Lungenentzündung) mit Bewusstseinstörung früh parenterales Hydrocortison und medizinische Hilfe unabdingbar (Schaubild 4).

Eine besonders beunruhigende Ursache einer Nebennierenkrise ist die Einstellung einer Hydrocortisontherapie durch den Patienten selbst (oder durch den behandelnden Arzt). Sorgfältige Schulung des Patienten und seiner Angehörigen ist erforderlich. Bei schlechter Compliance von Patienten sollte auch bei vagen Hinweisen eine mögliche psychiatrische Erkrankung abgeklärt werden.

Es wird behauptet, dass Patienten heutzutage ein größeres Risiko haben, eine Nebennierenkrise zu bekommen, weil bei einer täglichen Standarddosierung von 20 mg Hydrocortison im Gegensatz zur früheren Standarddosierung von 30 mg Hydrocortison der Blutspiegel von Cortison niedriger sei und damit weniger Schutz („Puffer“) biete. Es gibt jedoch keinen wissenschaftlichen Nachweis für solch einen protektiven „Puffer“-Effekt. Stattdessen kann vielmehr eine dauerhafte Überdosierung die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen und damit auch das Risiko einer Nebennierenkrise.

Patientenschulung

Zweifellos ist eine Patientenschulung vor allem zur Vermeidung einer Krise unentbehrlich, obwohl die Wirksamkeit einer Schulung nicht sehr gut untersucht worden ist. Außerdem ist eine standardisierte Patientenschulung noch kein allgemein verfügbares Instrument in der Betreuung von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, auch wenn gezeigt werden konnte, dass das Krankheitsbewusstsein dadurch steigt.

Da die meisten Ärzte nur sehr selten eine Nebennierenkrise sehen, versagen sie häufig dabei adäquat zu handeln. Es gibt zahlreiche Berichte von Patienten und anderen, dass Ärzte die Notfallausweise ignorierten oder kein parenterales Hydrocortison gaben, obwohl der Patient seine eigenen Notfallmedikamente anbot. Folglich gab ich meinen Patienten schon ein Schriftstück, das der jeweilige Arzt bei einem solchen zukünftigen Notfall unterzeichnen soll. Inhalt ist, dass der Patient die Anzeichen einer drohenden Krise vermittelt und seinen Notfallausweis, sowie seine Notfallmedikamente gezeigt hat. Mit der Unterschrift würde der Arzt folglich bestätigen, dass ihm

diese „Beweise“ gezeigt wurden und dadurch würde er einen ärztlichen Kunstfehler bei Verweigerung der Glukocortikoidgabe dokumentieren. Ich gehe davon aus, dass die Bitte um eine Unterschrift es sehr vereinfachen würden, Hydrocortison verabreicht zu bekommen.

Als eine Konsequenz aus diesen mir häufig begegneten Problemen haben sich zur Prävention einer Krise folgende Eckpunkte herausgebildet:

Der gut informierte Patient (oder sein/ihr Angehöriger) führen den schlecht informierten Arzt. Wenn dem so ist, wird es unabdingbar sein, dass der Patient tatsächlich kompetent und in der Lage ist, eine solche Führung zu übernehmen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass trotz wiederholter Schulung ein hoher Prozentsatz von Patienten (46%) nicht gut mit einer drohenden Krise zurechtkommen konnte. Dieses wurde kürzlich in einer Untersuchung mit 338 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz bestätigt. Bei einem Kontakt von Patient und Spezialist nur einmal pro Jahr, ist es unwahrscheinlich, eine ausreichende Patientenkompetenz zu erreichen. Folglich bleibt der Ausbau eines verbesserten Schulungskonzepts eine Hauptaufgabe in zukünftiger Krisenprävention.

Jeder Patient muss mit einem Notfallausweis ausgestattet sein, und ich betrachte den neu entworfenen zweisprachigen europäischen Ausweis als einen bedeutenden Fortschritt. Zusätzlich sollte jeder Patient ein oder zwei Notfallsets mit 100 mg Hydrocortison für eine parenterale Verabreichung haben. Dieses Hydrocortison zur Injektion ermöglicht sofortiges Handeln durch einen Arzt. Jedoch sollte auch jeder Patient in der Lage sein, sich selber Hydrocortison zu injizieren, und nahe Angehörige sollten auch darin geschult sein. Es gibt keinen Zweifel, dass die Versorgung mit Hydrocortison-Notfallspritzen unzureichend ist, und dass viele Patienten, die Hydrocortison zur Eigeninjektion zur Verfügung haben, dabei versagen es zu verwenden, wenn es nötig ist. Folglich hat in unserer Abteilung eine Schulung der Patienten in der Selbstinjektion Priorität. Wichtig ist, dass wir kürzlich in einer kleinen Studie gezeigt haben, dass subkutanes Hydrocortison rasch aufgenommen wird mit nur einer kurzen Verzögerung, verglichen mit der intramuskulären Injektion. Patienten bevorzugen klar eine subkutane gegenüber der intramuskulären Injektion, ich übrigens auch. Die Hürde der Selbstinjektion zu überwinden, ist aus meiner Sicht äußerst wichtig. Die Erleichterung einer subkutanen Injektion wiegt die kurze Verzögerung von 11 Minuten bei weitem auf, da Konzentrationen über 1000 nmol/l (22 Minuten verglichen mit 11 Minuten nach intramuskulärer Injektion) erreicht werden. Diese kleine zeitliche Verzögerung entspricht in etwa der Zeit vom Kontakt mit Ärzten bis zur Hydrocortison-Injektion in einer drohenden Krise. In der Tat sehe ich ein viel größeres Problem in den gebräuchlichen Notfallsets, die oft nicht einfach genug für einen schnellen und leichten Umgang für Patienten mit sich entwickelnder Krise sind. Dementsprechend berichten manche Patienten, dass die Geschwindigkeit, mit der sich ihre Krise entwickelte, so überraschend war, so dass, wenn sie erkennen eine Notfall-Injektion zu brauchen, sie dafür bereits zu schwach sind. Folglich wird nur die Verfügbarkeit eines Hydrocortison-Pens die rechtzeitige Notfall- Hydrocortison- Selbstinjektion ermöglichen. Da die Industrie nicht daran interessiert ist solch ein Gerät zu entwickeln, sind dafür öffentliche Gelder nötig. Dieser Ansatz war erfolgreich im Fall eines Epinephrin- Autoinjektors bei anaphylaktischem Schock.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Reduzierung von Morbidität und der Ausschluss von Mortalität durch eine Nebennierenkrise höchsten Vorrang für Endokrinologen haben sollte mit dem Ziel einer Halbierung der Todesfälle wegen einer Nebennierenkrise innerhalb der nächsten zehn Jahre.

Schließlich wird es hilfreich sein die Physiopathologie einer Nebennierenkrise besser zu verstehen, um die Dosisanpassung zu optimieren. Außerdem muss die Patientenschulung weiter entwickelt

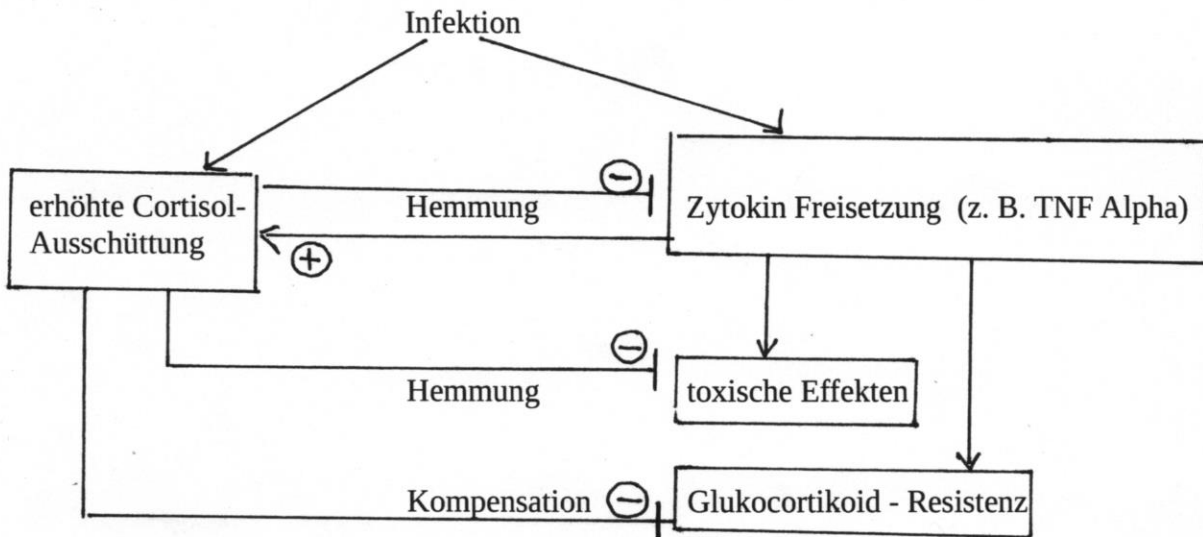
werden zu einem strukturierten und qualitätskontrollierten Herangehen für jeden einzelnen Patienten. Die Selbstinjektion von Hydrocortison ist ein wesentlicher Teil der Patientenschulung und würde sehr vereinfacht werden durch die Verfügbarkeit eines Hydrocortison-Pens.

Öffentliche Gelder sind zur Realisierung solch eines Pens nötig. Wenn das in die Tat umgesetzt wird, würde das die Mortalität durch eine Nebennierenkrise deutlich senken.

Anmerkung: Ich bin Stefanie Hahner und Martin Fassnacht, Würzburg, und Wiebke Arlt, Birmingham, dankbar für ihre kritische Durchsicht des Manuskripts. Ich danke auch Cindy Hofmann für exzellente Hilfe beim Schreiben des Manuskriptes.

Es hat kein spezifisches Sponsoring gegeben (und es gibt keinen Interessenkonflikt).

A: Intakte Nebennieren



B: Nebenniereninsuffizienz bei chronischer Substitution ohne Dosisanpassung

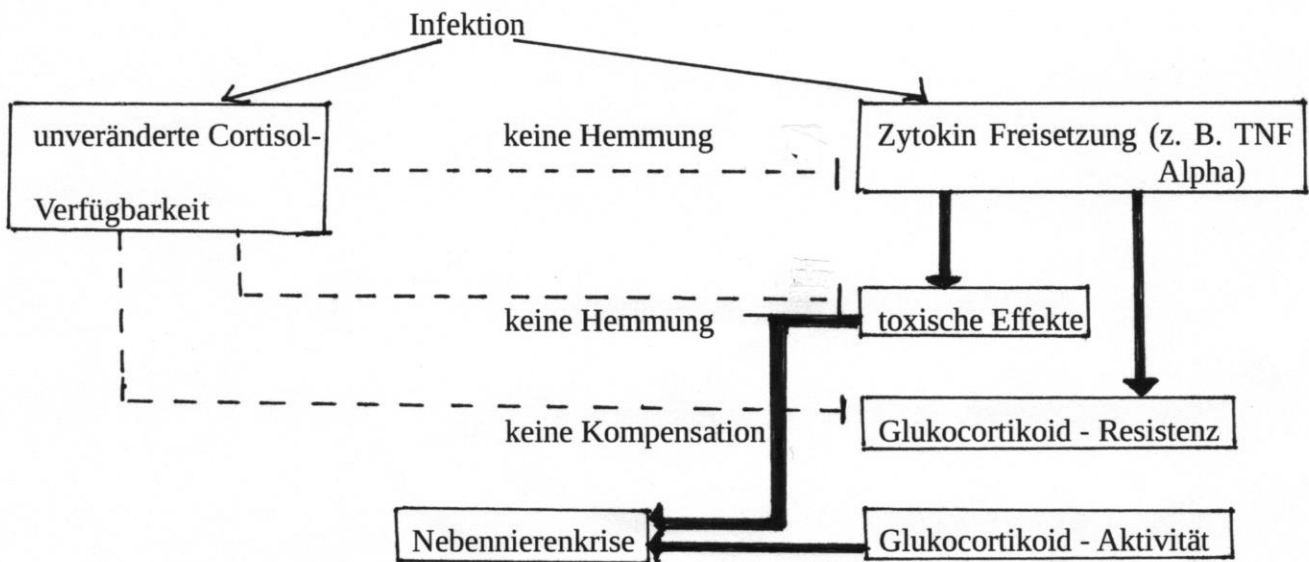


Schaubild 1: Definition und Grad einer Nebennierenkrise

Definition:

A: Größere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und mindestens zwei der folgenden Anzeichen/Symptome

- niedriger Blutdruck (systolisch < 100 mmHg)
- Übelkeit oder Erbrechen
- schwere Erschöpfung
- Schläfrigkeit
- Hyponatriämie (= 132mmol/l) oder Hyperkaliämie
- Hypoglykämie

UND

B: parenterale Verabreichung von Hydrocortison, gefolgt von klinischer Besserung

Abstufung:

Grad 1: nur ambulante Behandlung

Grad 2: Behandlung im Krankenhaus (Allgemeinstation)

Grad 3: Einlieferung in die Intensivstation

Grad 4: Tod durch Nebennierenkrise (mit oder ohne parenterale Glukocortikoid Verabreichung)

Schaubild 2: Behandlung einer Nebennierenkrise (modifiziert)

Behandlung	Dosis/Vorgehensweise
Hydrocortison	100 mg Bolus wird unmittelbar gegeben, gefolgt von 200 mg am Tag als permanente Infusion oder häufige intravenöser (oder intramuskulärer) Bolus (50 mg) alle 6 Stunden
Intravenöse Substitution von Flüssigkeit	1000 ml 0,9 % Kochsalzlösung während der ersten 60 Minuten, weitere Flüssigkeitsverabreichung (0,9% Kochsalzlösung), bestimmt von der individuellen Notwendigkeit des Patienten, wird klinisch oder durch zentralen Venendruck eingeschätzt; fortlaufend hämodynamisches Monitoring um zu hohes Volumen zu vermeiden; Messung von Serum Elektrolyten
Abhängig von der Schwere der Krise und der fortschreitenden Erkrankung	Einlieferung in die Intensivstation oder hochüberwachte Station; niedrig dosiertes Heparin; Behandlung mit Antibiotika

Schaubild 3: Hydrocortisonverabreichung für medizinisches Vorgehen (modifiziert)

<u>Verlauf</u>	<u>Präoperative Notwendigkeiten</u>	<u>Postoperative Notwendigkeiten</u>
größere OP	Beginn HC Infusion 100 mg über 12 Stunden unmittelbar vor Anästhesie	Fortdauer der HC Infusion (100 mg über 12 Stunden) bis Patient essen und trinken kann. Dann doppelte Dosis 48+ Stunden, dann zur normalen Dosis zurückkehren.
Wehen und Geburt	Beginn der HC Infusion (100 mg HC über 12 Stunden) ab Beginn der Wehen	Fortdauer der HC Infusion bis zur Geburt (100 mg über 12 Stunden), doppelte Dosis über 24 – 48 Stunden nach Geburt, dann zurückgehen auf normale Dosis
Kleinere OP und größere Zahn-OP	100 mg HC vor Anästhesie als Bolus i. m. oder s. c. oder als HC-Infusion während der Dauer der OP	Doppelte Dosis über 24 Stunden dann Rückkehr zur normalen Dosis
Invasive Bauch-OP , die Abführmittel erforderlich macht	Krankenhauseinlieferung über Nacht mit 100 mg HC i. m. oder s. c. und Flüssigkeit (isotonische Kochsalzlösung), vor dem Beginn der Behandlung die Dosis wiederholen	Doppelte orale Dosis 24 Stunden lang, dann Rückkehr zur normalen Dosis
Zahnbehandlung	Zusätzliche Morgendosis 1 Stunde vor OP	Doppelte orale Dosis 24 Stunden lang, dann Rückkehr zur normalen Dosis
Kleinere Behandlung	normalerweise nicht erforderlich	zusätzliche Dosis (z.B. 20 mg HC), falls Symptome

Schaubild 4: Dosisanpassung bei stressigen Ereignissen

Fieber >38° C	Verdoppelung der täglichen HC Dosis bis zur Genesung; dann Rückkehr zur Standard Dosierung innerhalb 1 – 2 Tagen
Fieber > 39° C	Verdreifachung der täglichen Dosis bis zur Genesung, dann Rückkehr zur Standard Dosierung innerhalb 2 Tagen
Gastroenteritis mit Erbrechen und/oder Durchfall	Frühes parenterales HC (100 mg s.c. oder i.m.), ist nach (6-) 12 Stunden zu wiederholen
Schwere Infektion (z.B. Lungenentzündung/mit Bewusstseins-trübung)	Frühes parenterales HC (100 mg s.c. oder i.m.), ist nach (6-) 12 Stunden zu wiederholen
Größerer emotionaler oder mentaler Stress (z.B. Tod eines nahen Angehörigen, größeres Universitäts-examen)	10 – 20 mg HC zur Standardsubstitution hinzufügen
Stark erschöpfende, anstrengende Aktivität	10 mg HC 30-60 Minuten vor der Aktivität hinzufügen

Übersetzung: Gabriele Mirlach, Regionalleiterin Regensburg/Landshut
Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Ich danke für Beratung und Austausch bei der Übersetzung von medizinischen Fachbegriffen Herrn
Dr. med. Helmut Schmid, Immenstadt