

Hormonquartett #14:

Erholt aus der Sonne zurück und dennoch erschöpft!

Prof Dr. med. Martin Reincke

Medizinische Klinik Campus Innenstadt

Klinikum der LMU München

Interessenskonflikte

- Forschungsunterstützung: keine
 - Vortragstätigkeit: keine
 - Beratertätigkeit: keine
-

Fallvorstellung: 20 jähriger Patient

■ 02/2018

sucht den Hausarzt wegen Fieber und Abgeschlagenheit auf nach 2 Wochen Gran Canaria

■ 03/2018

2 Wochen stationär in Heimatkrankenhaus, Diagnose: fieberhafter Infekt mit schwerer Allgemein-Symptomatik, Besserung nach NaCl-Infusionen

■ 04/2018

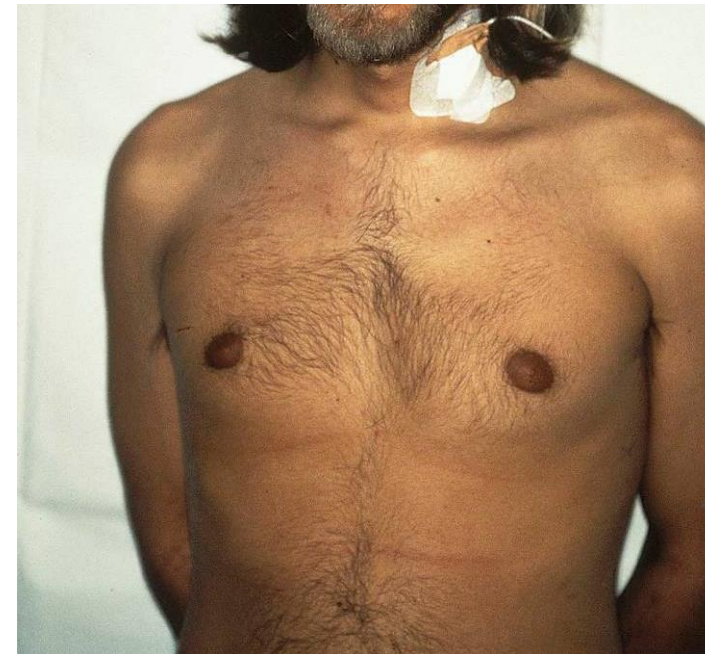
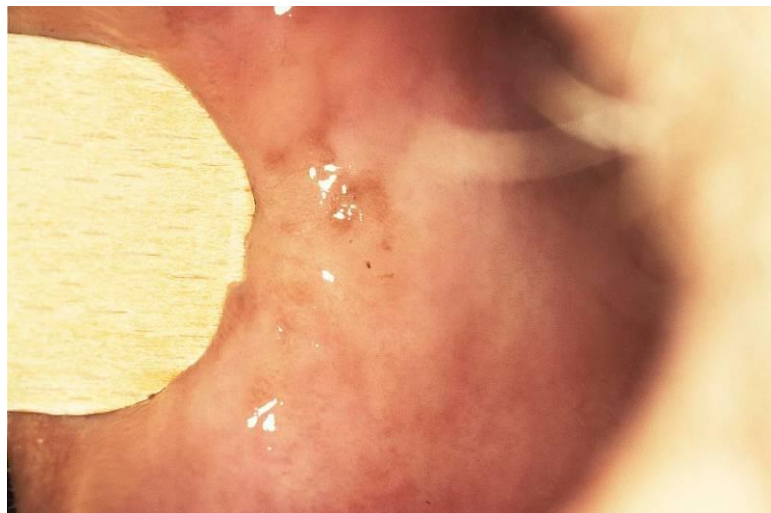
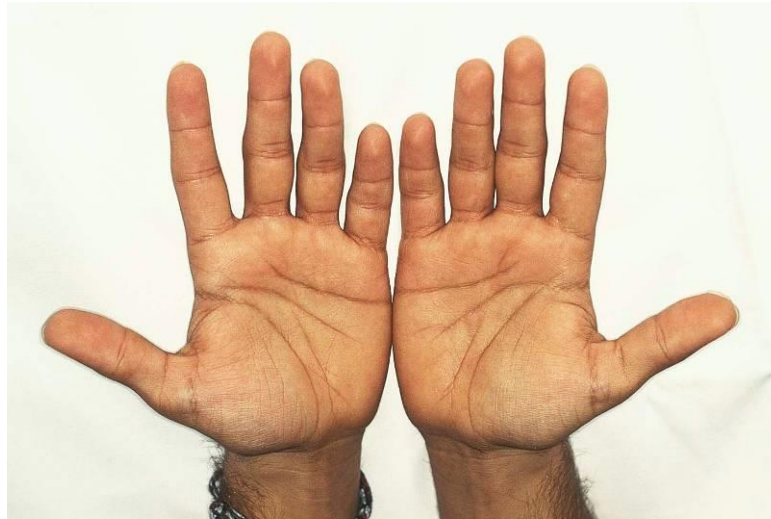
verminderte Belastbarkeit, ausgeprägte Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Schwindelgefühle bei der Arbeit

■ 05/2018

Erneute stationäre Aufnahme in Heimatkrankenhaus, zunehmende Bettlägerigkeit, Verlegung in Uniklinik

Fallvorstellung 20 jähriger Patient - Diagnostik

- Aufnahmestatus
 - Herzfrequenz 110/min, Blutdruck 95/65 mmHg, Atemfrequenz 16/Minute, Exsikkose, Temperatur 38.5 C
 - => Arbeitsdiagnose: Sepsis
- Klinische Chemie
 - 13.500 Leukozyten (3-9)
 - Kreatinin: 1,8 mg/dl (<1.0)
 - CRP: 7,5 mg/dl (< 0.5)
 - Pro-Calcitonin: normal
 - Serum-Natrium 125 mmol/L (135-145);
 - Serum-Kalium 6.8 mmol/L (3,5-5,0)
- Aufnahme Intensivstation, 2 Liter Nacl 0.9% iv innerhalb von 1 Stunde, dann 500 ml/Stunde; iv antibiotische Therapie; Diagnostik!

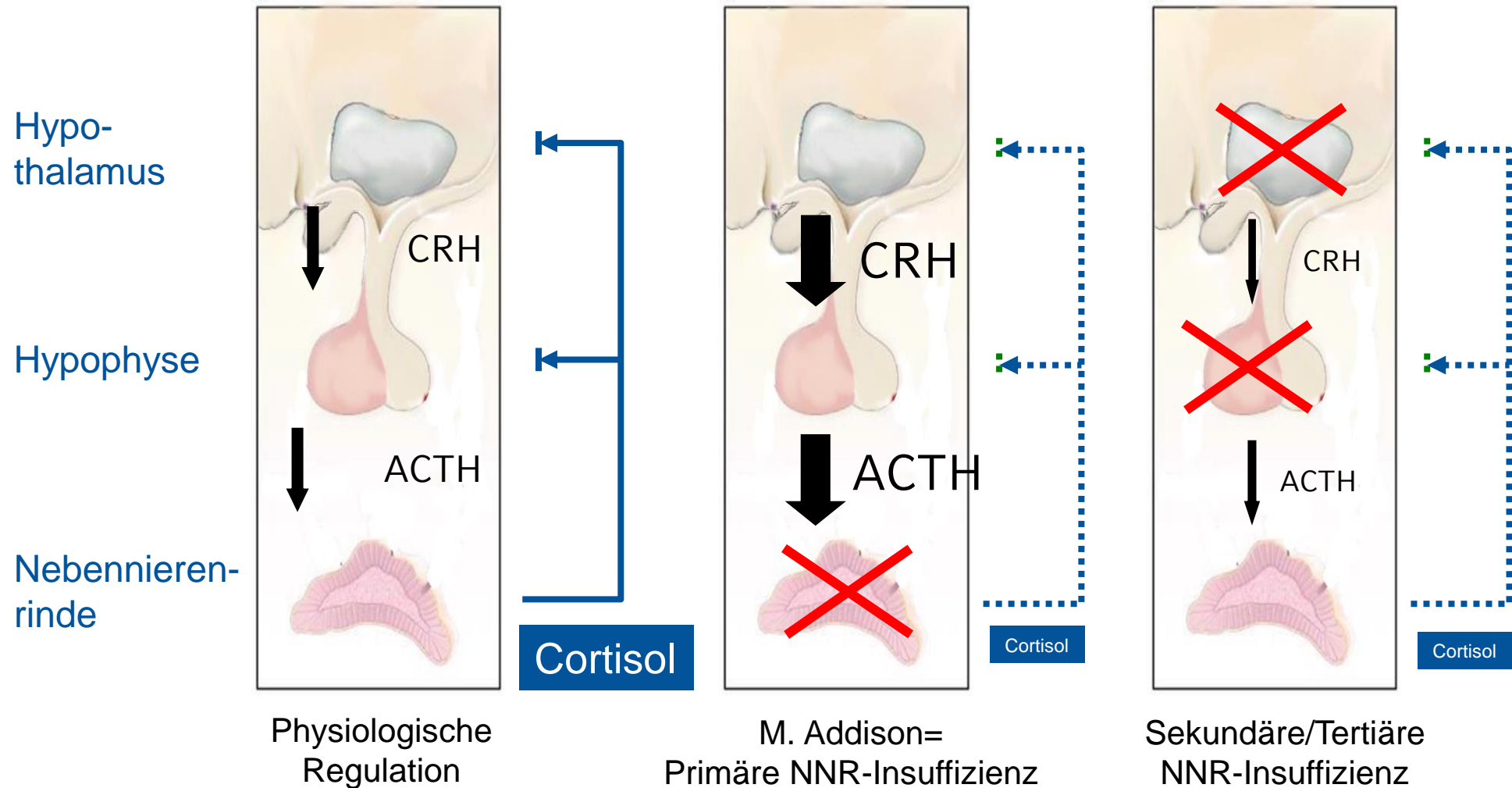


Fallvorstellung: 20 jähriger Patient

- **Hormondiagnostik:**
 - Cortisol basal: 1,9 µg/dl (4,5-24 µg/dl)
 - ACTH basal: 1117 pg/ml (4-60 pg/ml)
 - Aldosteron <35 ng/l (40-310 ng/l)
 - aktives Renin 350,9 mU/l (4,4-46,1 mU/l)
 - DHEAS <0,1 µg/ml (1,2-5,2 µg/ml)
- **Funktionstest:**
 - ACTH-Kurztest:
 - Cortisol stimuliert: 1,9 µg/dl (>18 µg/dl)
- **Immunologische Parameter**
 - Nachweis von NNR-Antikörpern (1:32)



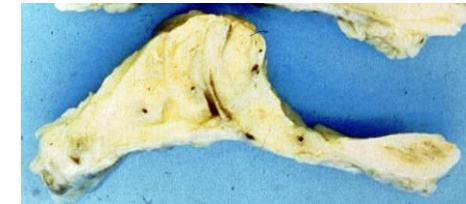
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse



Ursachen der Primären Nebenniereninsuffizienz

- Häufige Ursachen:

- **Autoimmunadrenalitis (= M. Addison)** >90%
- **Tuberkulose** <5%



- Seltene Ursachen:

- AGS
- Z. n. bilateraler Adrenalektomie
- Blutungen oder adrener Infarkt
- Infiltrationen (Metastasen/Lymphome/Sarkoidose)
- Systemerkrankungen (Adrenoleukodystrophie, X-chromosomale congenitale adrenale Hypoplasie)
- AIDS (HIV, CMV, atypische Mykobakterien, Cryptococcus etc.)
- Medikamente (Adrenolytika, Steroidbiosyntheseinhibitoren)



Klinische Zeichen der Nebennierenunterfunktion

Glucocorticoiddefizit:

Müdigkeit, Leistungsmangel,

Anorexie, Gewichtsverlust
Übelkeit, Erbrechen,
abdominale Schmerzen

Myalgien, Gelenkschmerzen

Hypoglykämieeigung

Mineralokortikoiddefizit:

Hypotonie

Hyponatriämie

Hyperkaliämie

Salzhunger

Androgendefizit:

Verlust von Achsel- und
Schambehaarung (Frauen)

Hauttrockenheit (Frauen)

Libidoverlust (Frauen)

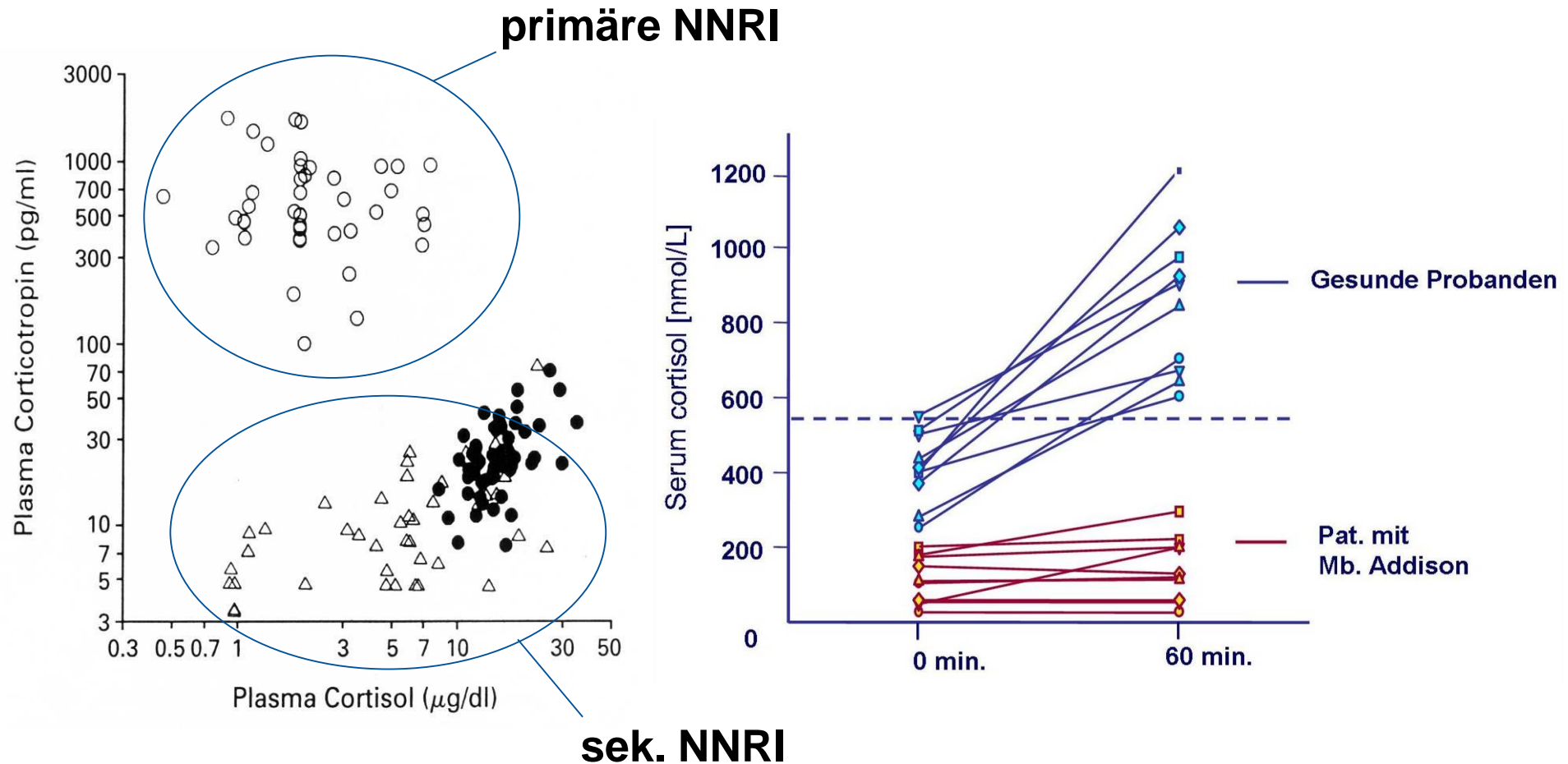
Gesteigerte Produktion von POMC:

Hyperpigmentation (primäre NNR-Insuffizienz)

Verminderte Produktion von POMC:

„Alabasterfarbene“ Blässe (sekundäre NNR-Insuffizienz)

NN-Insuffizienz: Basale Diagnostik und Stimulationstest



Substitutionstherapie Glukokortikoide

Hydrocortison

Tagesdosis (Hydrocortison) 15-25 mg

- Verteilung auf zwei bis drei Tagesdosen

Substitutionstherapie Mineralokortikoide

Fludrocortison (Astonin H[®])

- nur bei primärer NNRI
- 0.05-0.2 mg pro Tag als einzelne morgendliche Dosis

Substitutionstherapie Androgene

DHEA-S (keine Standardtherapie)

- 25-50mg pro Tag als einzelne morgendliche Dosis

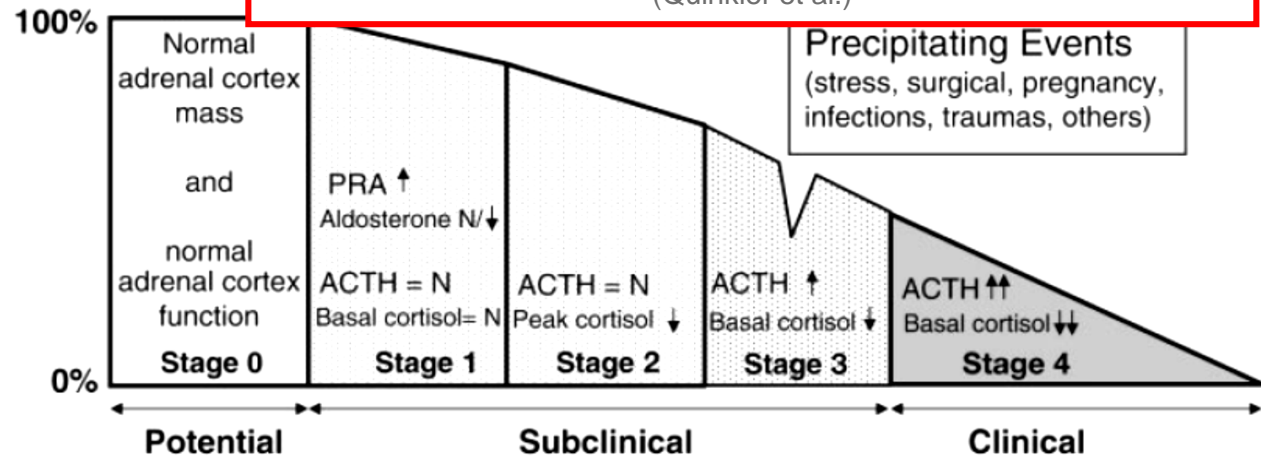
Stufen der Entwicklung einer Autoimmunadrenalitis – Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und externen Faktoren

Genetic Predisposition (MHC, HLA-DQB1, CTLA-4)

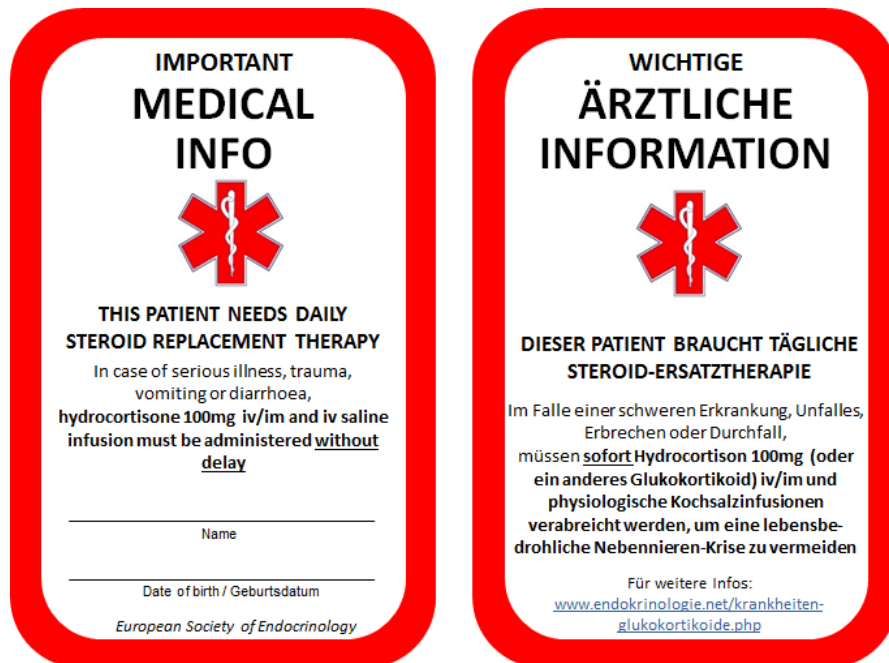
Triggers (infection, pregnancy, surgery, stress, trauma, etc.)

In Deutschland leidet mehr als die Hälfte der Patienten an diesen Symptomen über ein Jahr, bei 20% dauert es länger als 5 Jahre bis zur Diagnose. 60% konsultierten 3 oder mehr Ärzte, 30% sogar 5 Ärzte bis zur richtigen Diagnose

(Quinkler et al.)



Allgemeine Maßnahmen zur Krisenintervention



- Notfallausweis
- Schulung von Patient und Angehörigen:
 - Symptome einer akuten Nebenniereninsuffizienz
 - Dosisanpassung in Stresssituationen / Diskussion typischer Stresssituationen (Fieber, Trauma, OP)
 - Erbrechen und Diarrhoe als dringende Indikation für eine parenterale Glucocorticoidgabe
- Verschreibung einer Hydrocortison-“Notfallausrüstung” (z. B. 100 mg Hydrocortison-21-hydrogensuccinat)

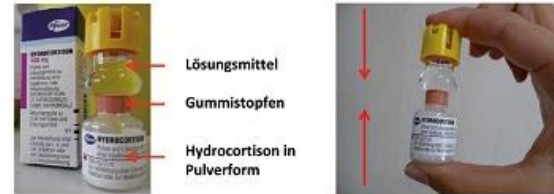
Patienten sollen in der Lage sein, sich selbst Hydrocortison parenteral zu verabreichen

Anleitung zur intramuskulären Eigeninjektion von Hydrocortison in Notfallsituationen



Hydrocortison 100 mg:

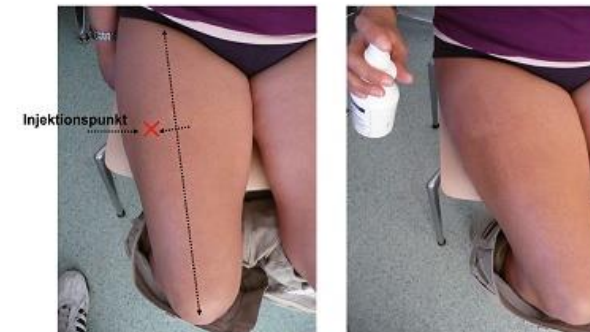
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung



Aufziehen der Injektionslösung



Injektionspunkt Oberschenkel



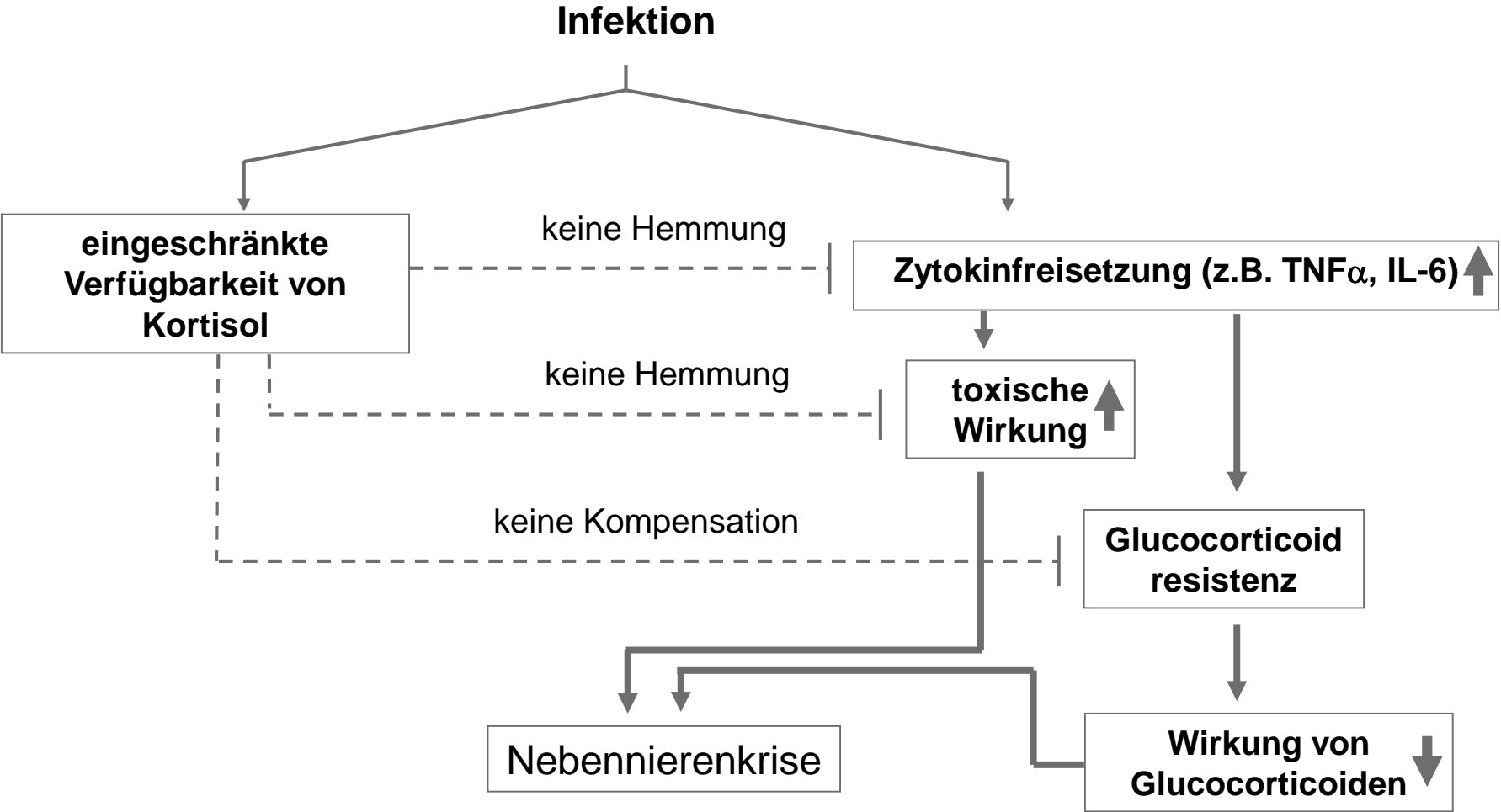
→ Injektion



→ Kompression der Einstichstelle



Hypothese zur Pathophysiologie der Nebennierenkrise

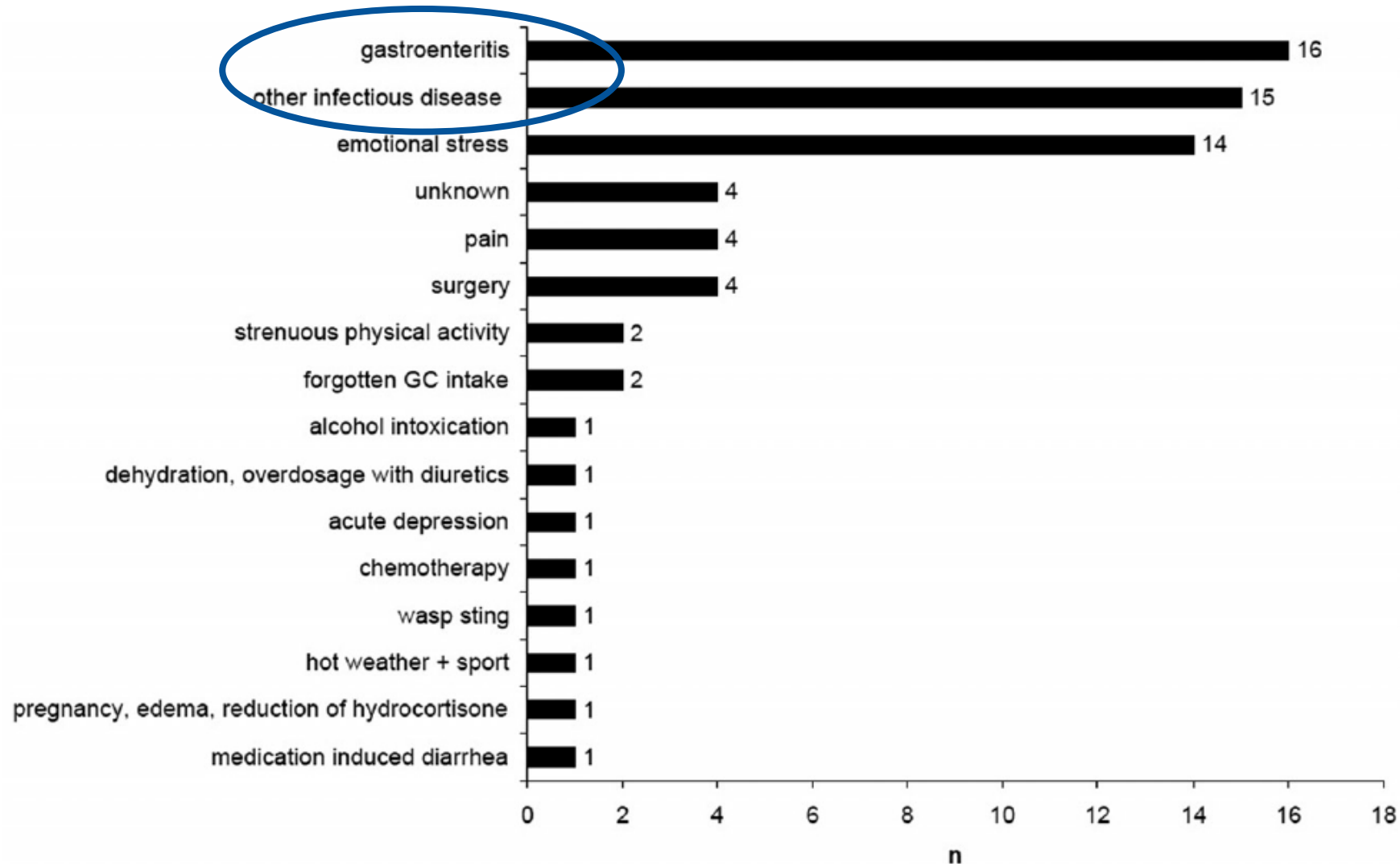


**Jeder 6. - 12. Patient wird in den kommenden 12 Monaten
eine Krise erleiden**

Jeder 200. Patient wird an einer Krise versterben
(Hahner 2015)

5.526 - 10.647 zu erwartende Todesfälle in der EU in der kommenden
Dekade (*Allolio EJE 2014*)

Auslösefaktoren – prospektive Nebennierenkrisenstudie

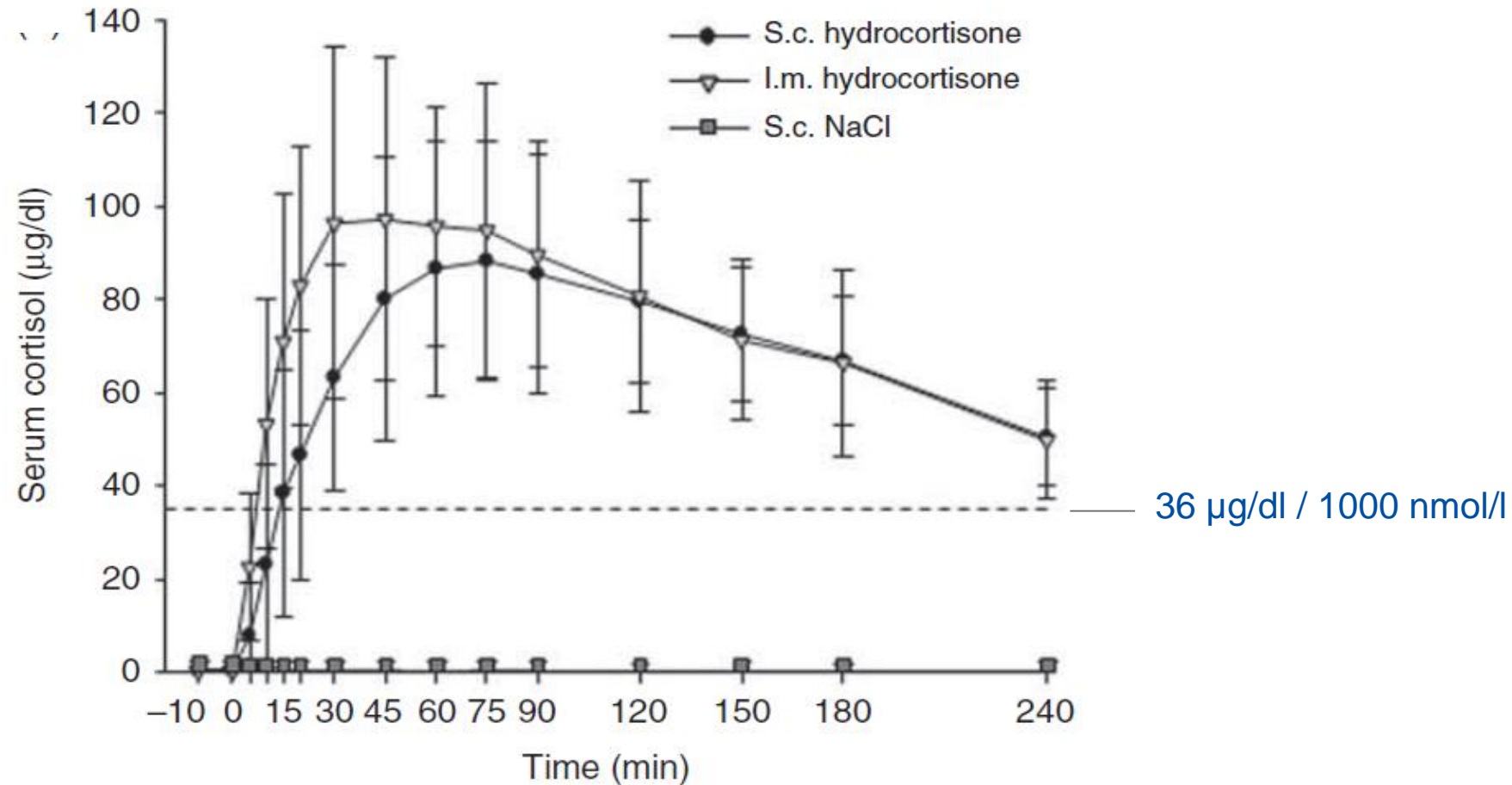


In manchen Fällen war die erste Krise bereits tödlich verlaufend

10 Todesfälle während 2 Jahres-Follow Up von 423 Patienten

age at death	disease duration	cause of AI	HC dose (mg)	fludro-cortisone dose (mg)	further endocrine comorbidity	AC after PD of AI (n)	cause of death
72	2	P	20	0.1	hypopituitarism	never	most probably due to renal cell carcinoma
50	3	P	25	no FC	autoimmune hypothyroidism	3	Lung embolism
53	21	S	20	-	hypopituitarism	never	Sudden heart and circulatory failure due to hypopituitarism
72	22	S	25	-	hypopituitarism	never	Sudden heart and circulatory failure due to adrenal insufficiency
77	6	S	25	0.1	hypopituitarism, diabetes insipidus	9	Adrenal crisis due to infectious disease
66	2	P	35	0.1	type 2 diabetes	never	Adrenal crisis due to infectious disease; patient had stopped hydrocortisone replacement before
79	NA	S	15	-	hypopituitarism	never	Unknown, adrenal crisis highly probable, recurrent episodes of hyponatremia were preceding and incomppliance regarding GC intake was suspected by the attending endocrinologist
62	30	P	30	0.6	autoimmune hypothyroidism, type 2 diabetes	>7	Found dead at home
36	22	S	25	-	hypopituitarism, type 1 diabetes	2	Unknown (most likely hypoglycemia)
63	41	P	30	-	hypothyroidism	1	Pneumonia associated with newly diagnosed adeno-carcinoma of the lung

Vergleich Hydrocortison 100 mg s.c. versus i.m. bei 12 Patienten mit Mb Addison



Fallvorstellung 20 jähriger Patient - Verlauf

- 100 mg Hydrocortison iv Bolus
- Anschließend 200 mg/24-Stunden=> rasche Stabilisierung des Patienten, Normalisierung von Kreatinin, Elektrolyten, inflammatorischen Markern
- Nach 24 Stunden Verlegung auf Normalstation
- Entlassung nach 72 Stunden nach Nebennierenkrisenschulung und Aushändigung des Notfallpackages



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

