



MEDICOVER
NEUROENDOKRINOLOGIE

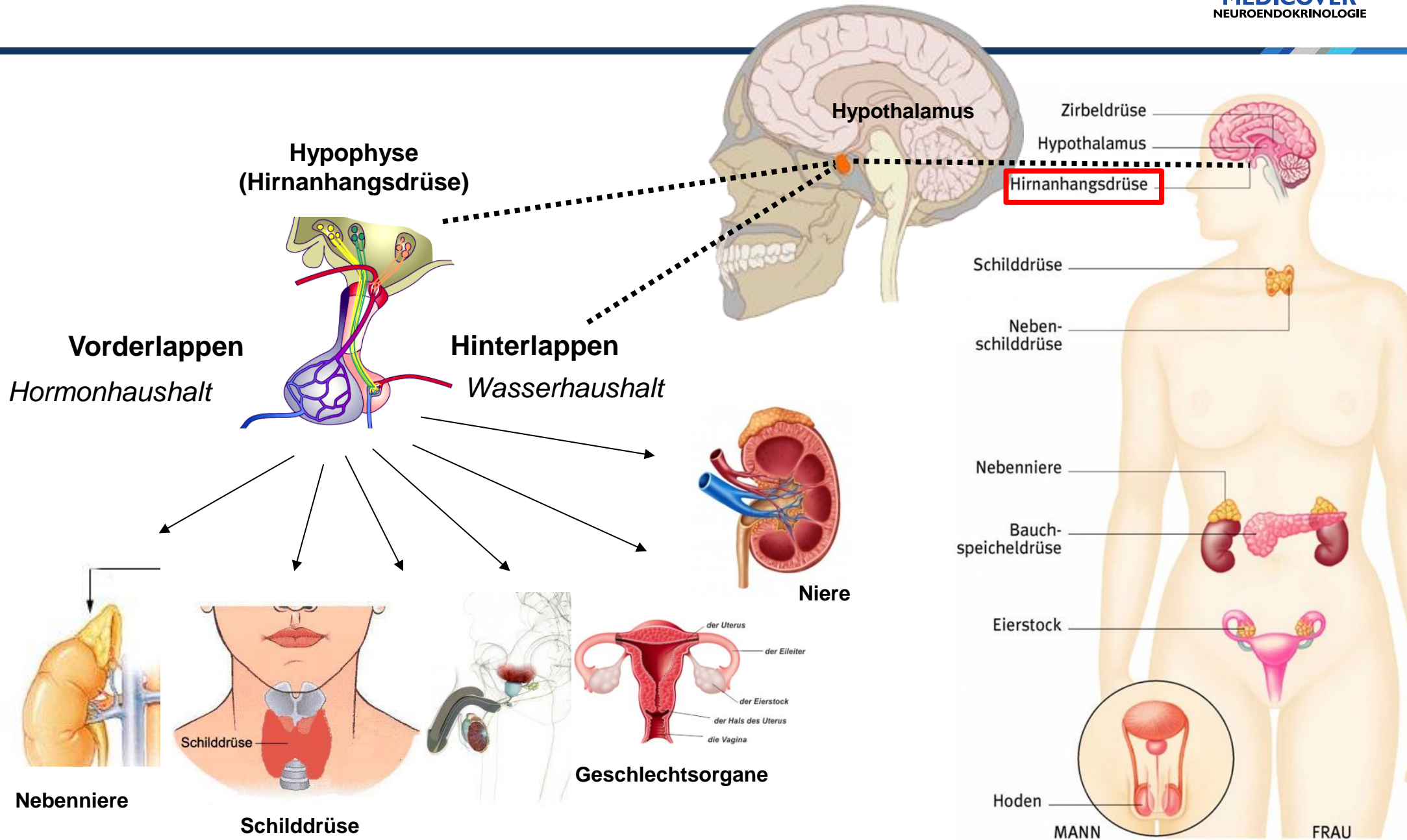


NEBENNIERENKRISE=ADDISON-KRISE ERKENNEN UND RICHTIG BEHANDELN

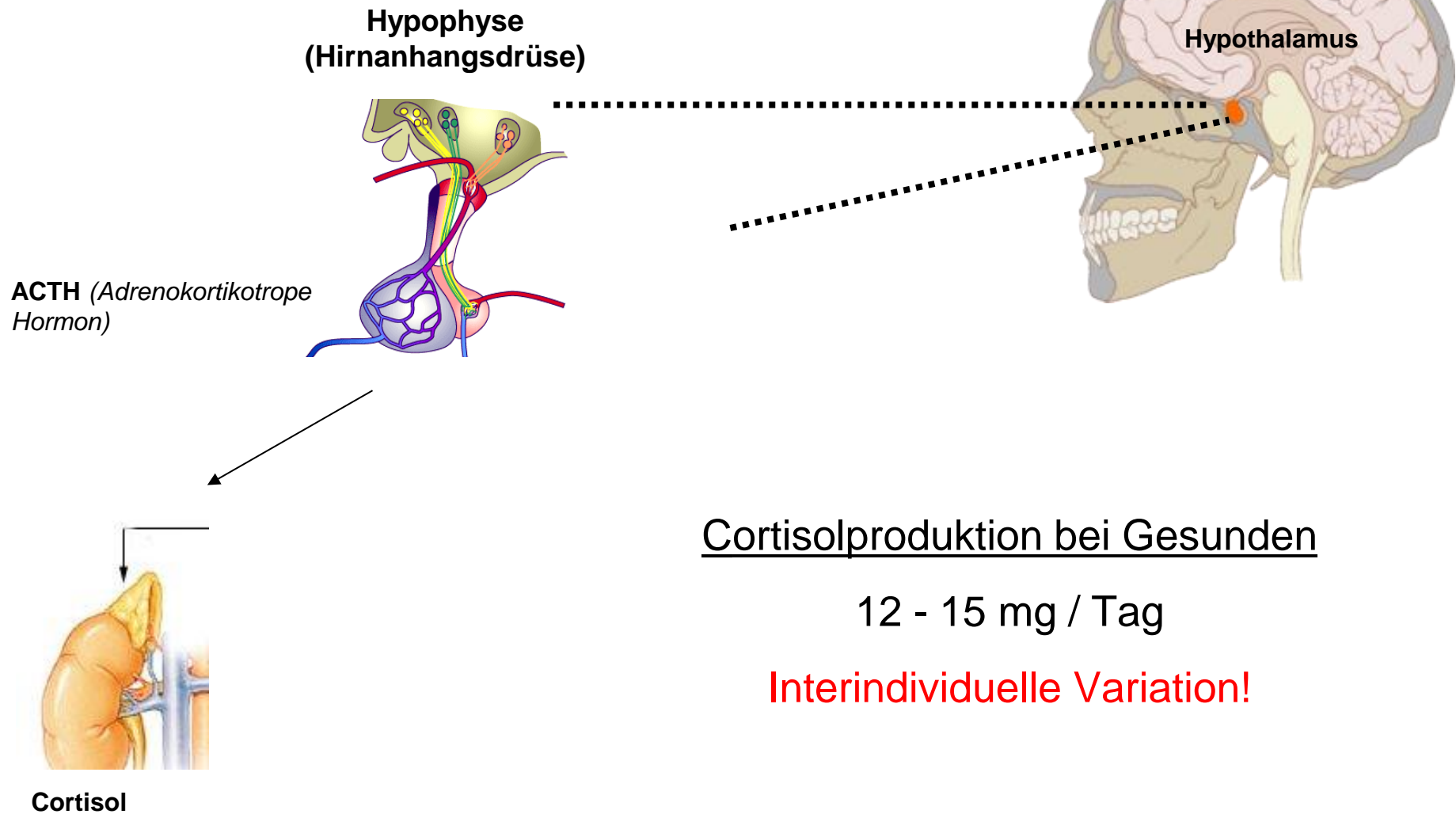
München, 31.01.2019

Dr. med. Kathrin Popp

Hypophyse



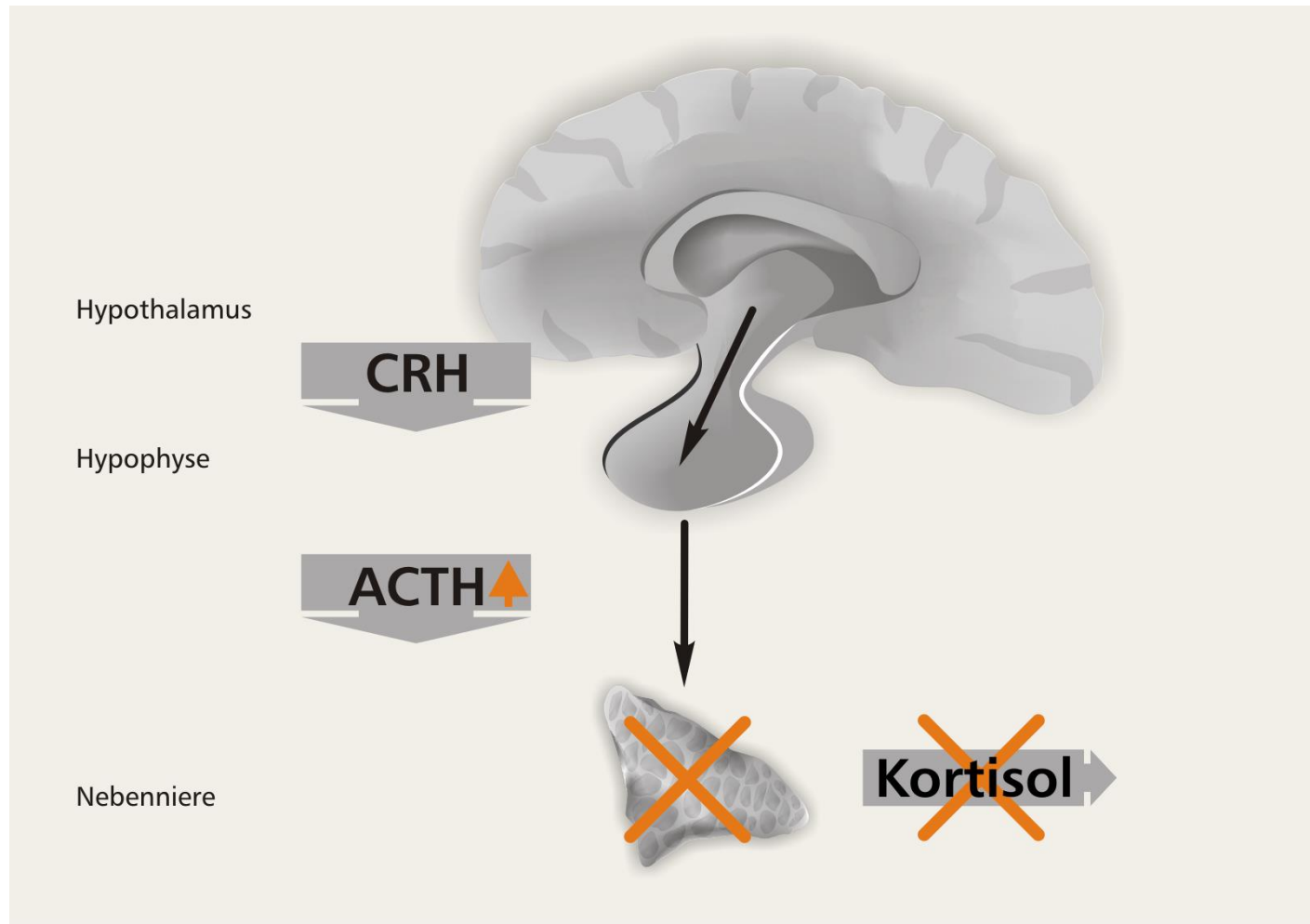
Woher kommt Cortisol?



Cortisolproduktion bei Gesunden

12 - 15 mg / Tag

Interindividuelle Variation!

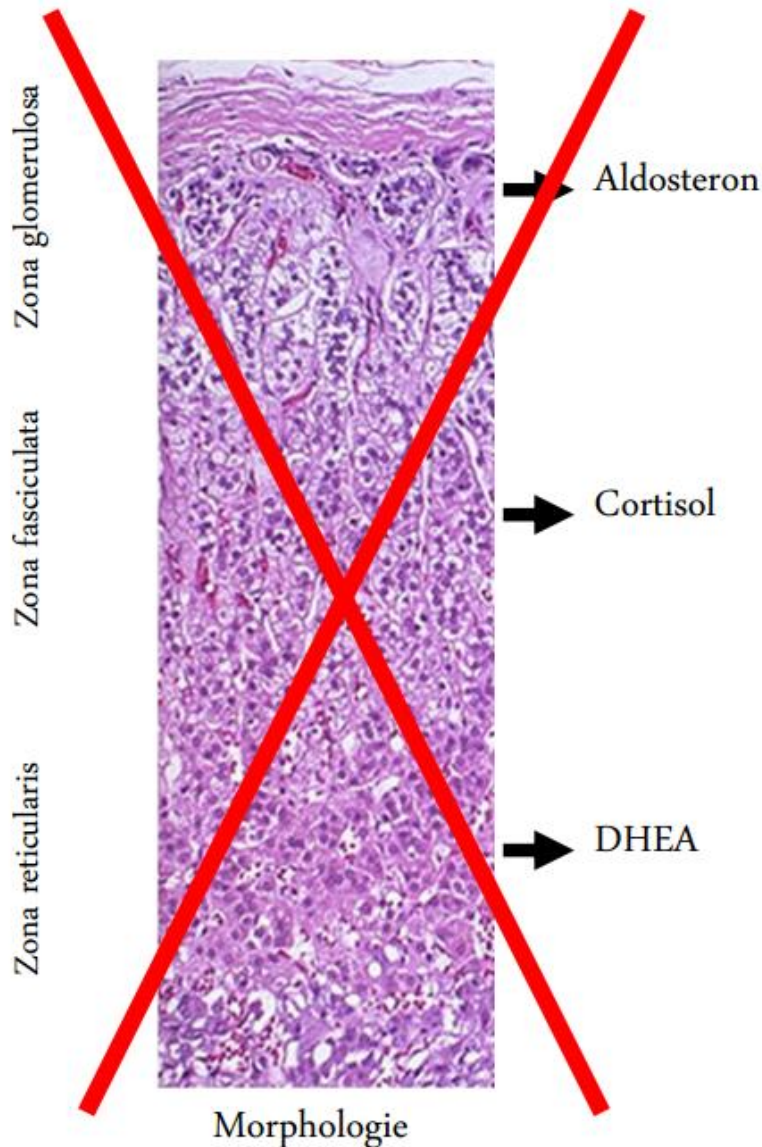


Primäre NNR-Insuffizienz = direkter Ausfall der Nebennieren

- Beispiel: Morbus Addison: Autoimmune Nebennierenrindeninsuffizienz

Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

z.B. Morbus Addison



Ersatztherapie Glukokortikoide

Hydrocortison

- Tagesdosis (Hydrocortison) 15-25 mg
- Verteilung auf zwei bis drei Tagesdosen

Ersatztherapie Mineralokortikoide

Fludrocortison (Astonin H[®])

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

Ersatztherapie Androgene

DHEA-S (keine Standardtherapie)

- 25-50mg pro Tag als einzelne morgendliche Dosis

- **Zerstörung des Nebennierengewebes**
 - Autoimmumentzündung
 - Stoffwechselerkrankungen
 - Infektionen
 - Metastasen (Nieren-/Brustkrebst,...)
- **Anlagstörungen der Nebenniere (Genetisch)**
- **Störungen der Hormonbildung (Genetisch)**

126 pro eine Million Einwohner
50% häufiger bei Frauen als bei
Männern



Thomas Addison
Erstbeschreibung 1855

Cortisol = Hydrocortison	Aldosteron	DHEA
<ul style="list-style-type: none">• Müdigkeit und Leistungsmangel• Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust• Unterzucker• Muskel und Gelenkschmerzen	<ul style="list-style-type: none">• Niedriger Blutdruck• Verminderte Blutsalze (insb. Natrium)• Salzhunger	<ul style="list-style-type: none">• Verlust von Achsel- und Schambehaarung (Frauen)• trockene Haut (Frauen)• Libidoverlust (Frauen)

↑ ACTH

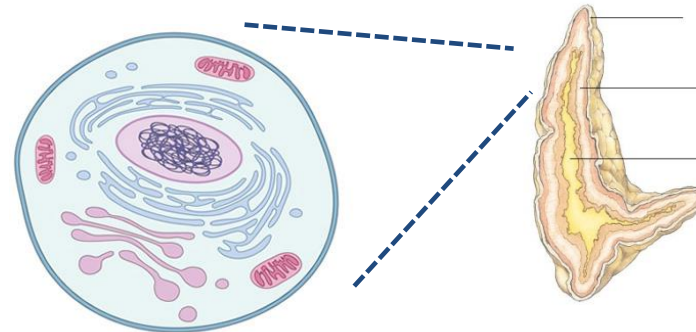
↑ Alpha-MSH



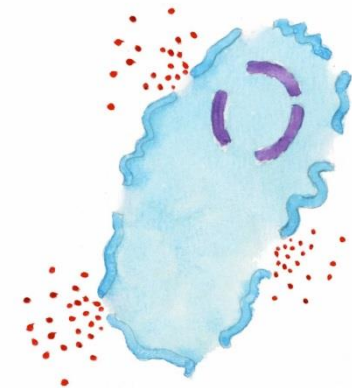
Eigenes Gewebe wird fälschlicherweise als **fremd erkannt** und von den Immunzellen **angegriffen**

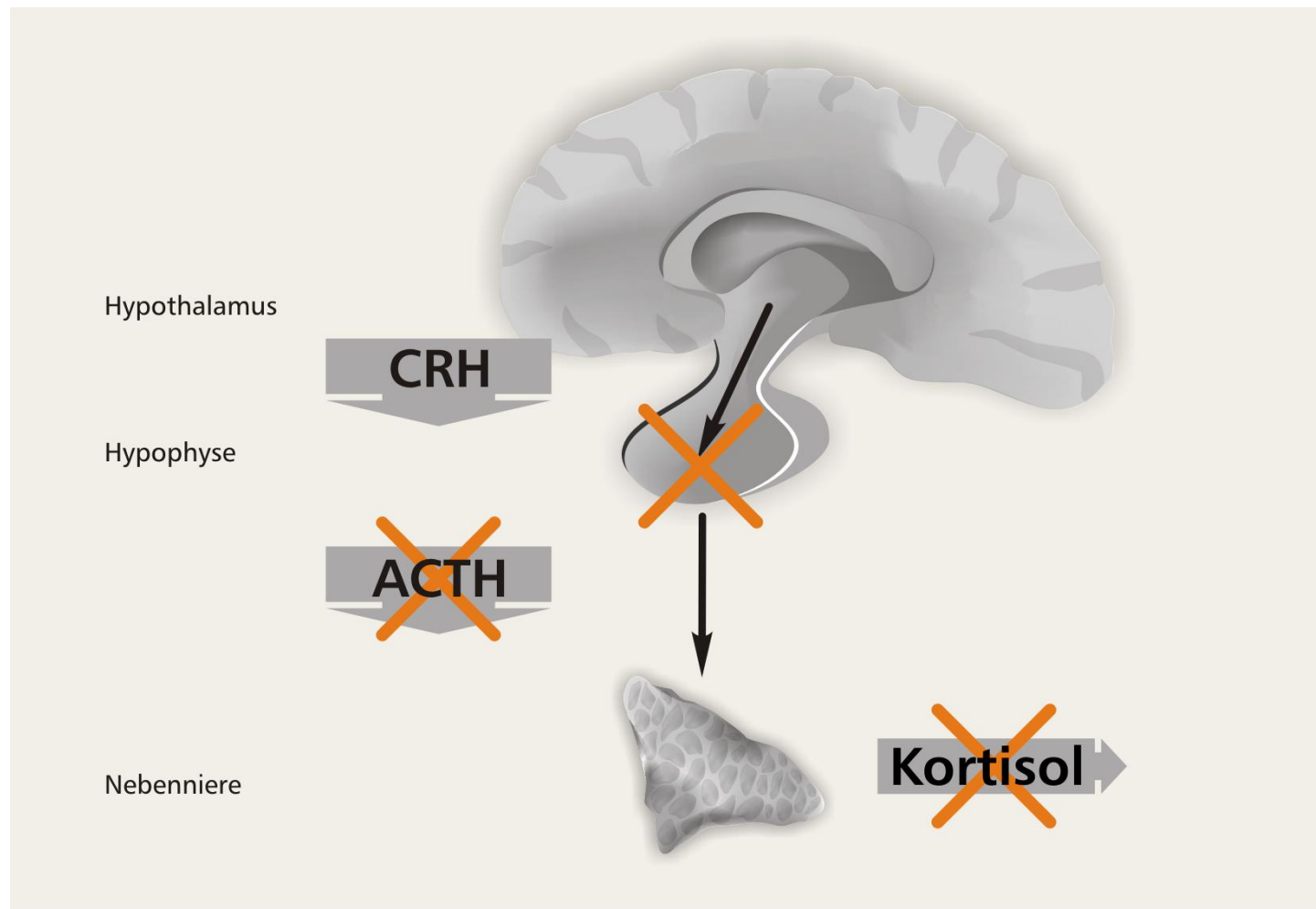


Immunabwehr



Zelle

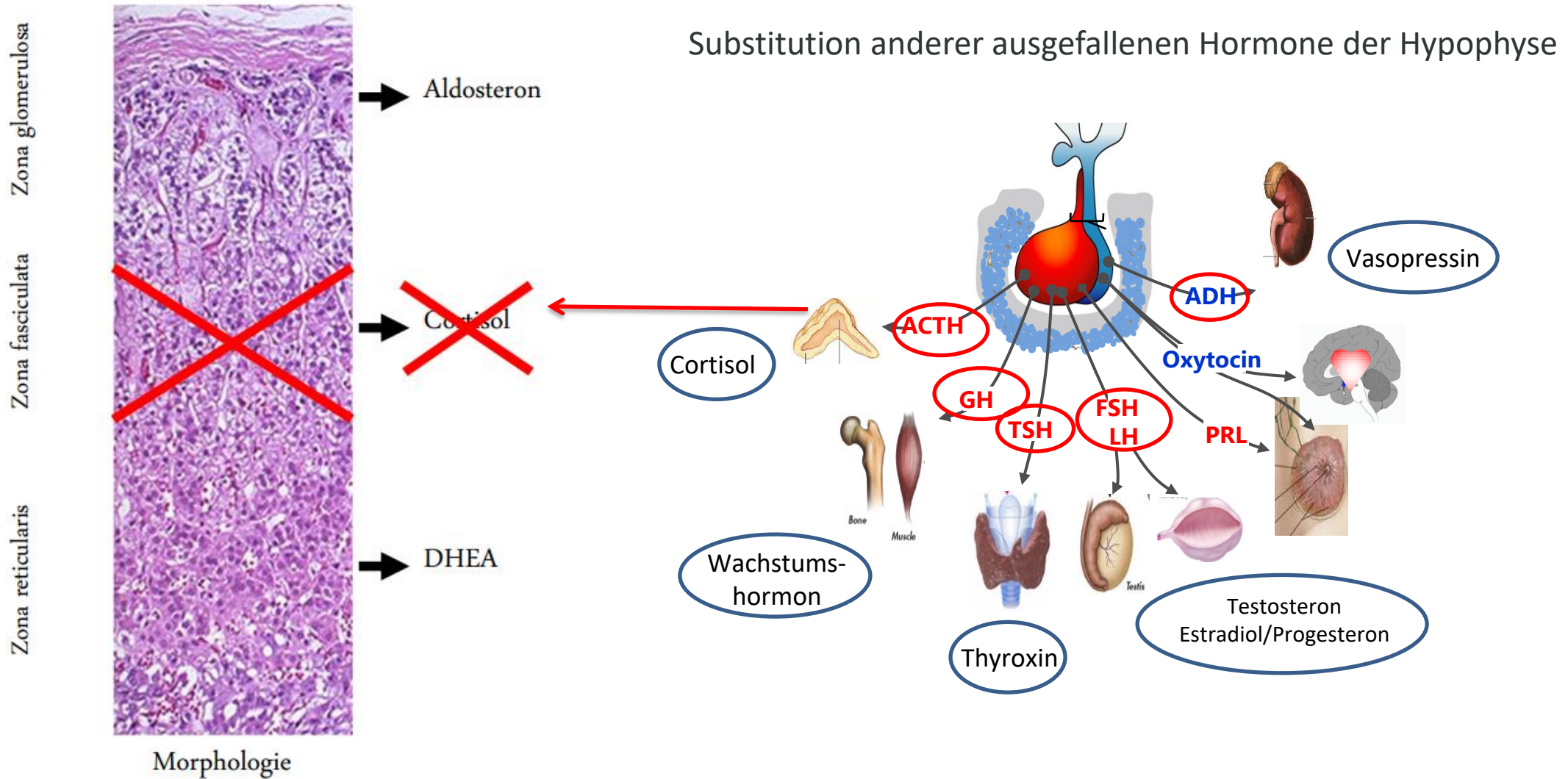




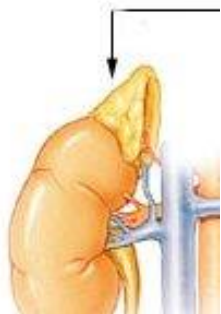
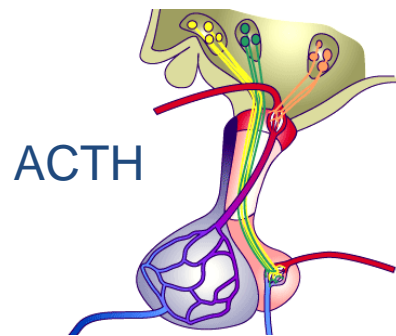
Sekundäre NNR-Insuffizienz = Ausfall der Steuerung der Nebennierenrinde

- Beispiel: Hypophysenausfall nach Hypophysenoperation

Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz



Cortisol: ein lebenswichtiges Stresshormon



Cortisol



"normale" Funktion

Zuckerneubildung

Aktivierung des Eiweißstoffwechsels

Fettaufbau und -umverteilung

Rhythmusgeber für den Körper

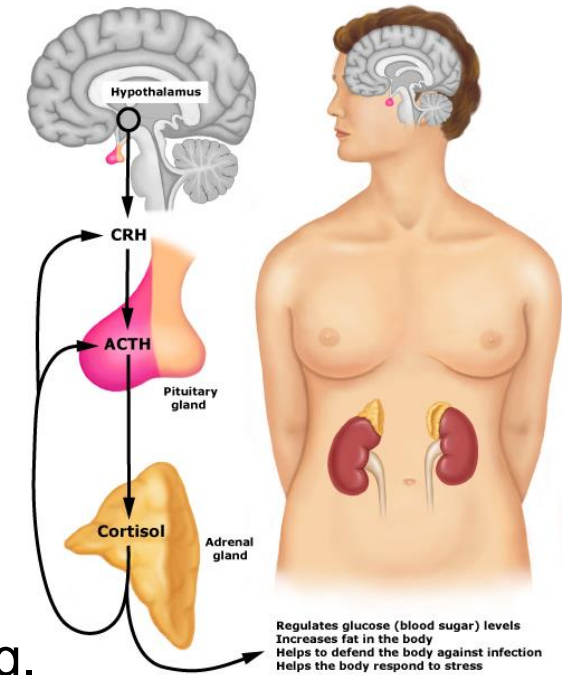
Regulation der Immunantwort

Cortisol ist ein wichtiges Stresshormon.

Es sorgt für eine ausreichend Energiebereitstellung.

Für den Körper besonders **belastenden Situationen** sind
z.B.: **Infekt, Unfall, Verletzung, Stress**

Hier wird deshalb mehr Cortisol ausgeschüttet



Blutentnahme morgens (8.00-9.00h)

Hoher Cortisolwert > 180 µg/l

→ Cortisolmangel ausgeschlossen

Niedriger Cortisolwert < 36 µg/l

→ Cortisolmangel wahrscheinlich

Stimulationstest nüchtern!

- Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)

- ACTH-Test

Cortisol nach 30 min > 200 µg/l

→ kein Cortisolmangel

Cortisol nach 30 min < 180 µg/l

→ Cortisolmangel

Substitutionstherapie:

möglichst "naturgetreuer" Ersatz eines fehlenden Hormons -
d. h. in der Menge, in der es vom Gesunden produziert wird

Pharmakotherapie

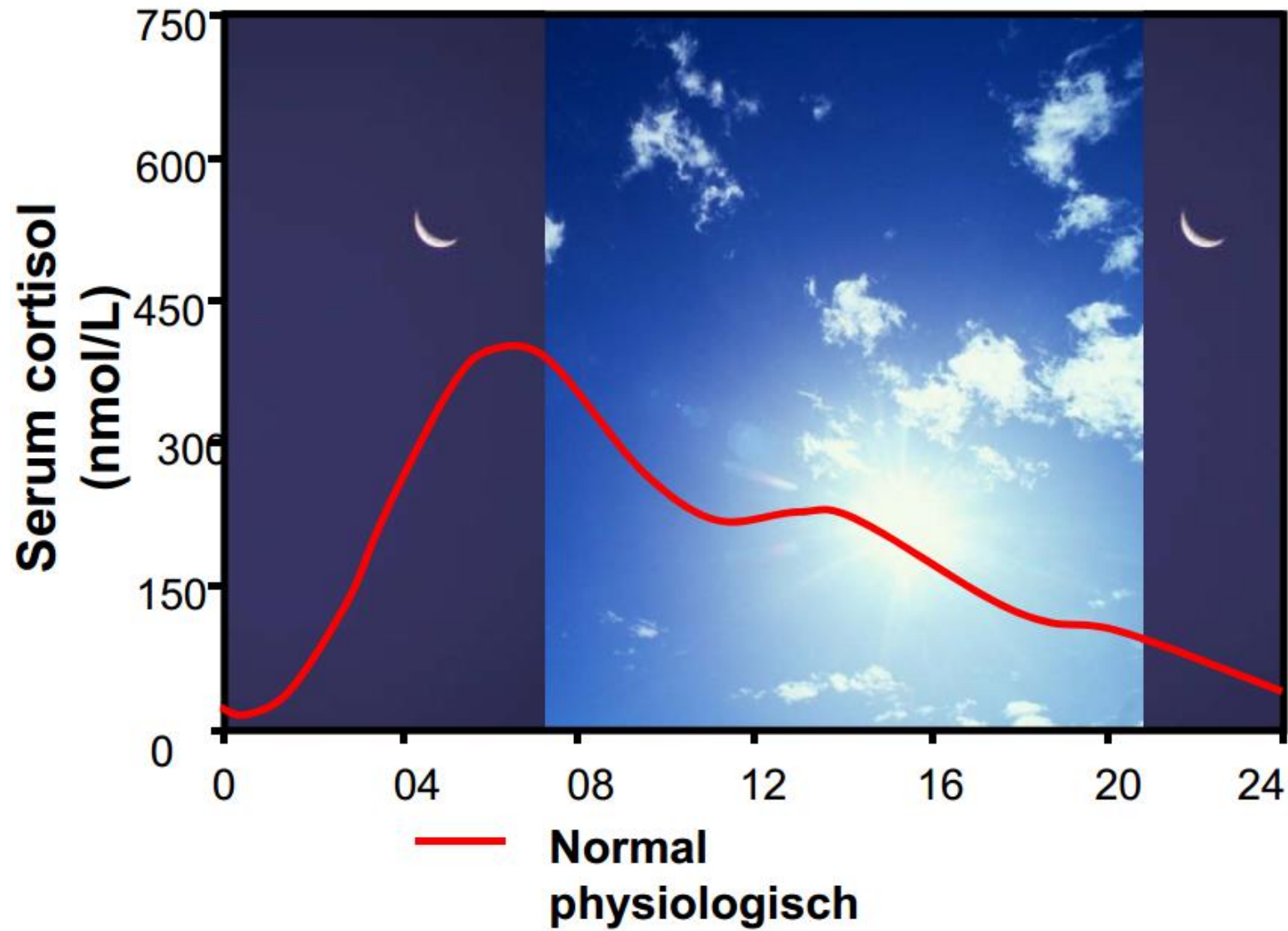
Behandlung von Erkrankungen mit unphysiologisch hohen Hormonmengen
z.B. hochdosiertes „Cortison“ in der Rheumatherapie

Therapie der Nebenniereninsuffizienz

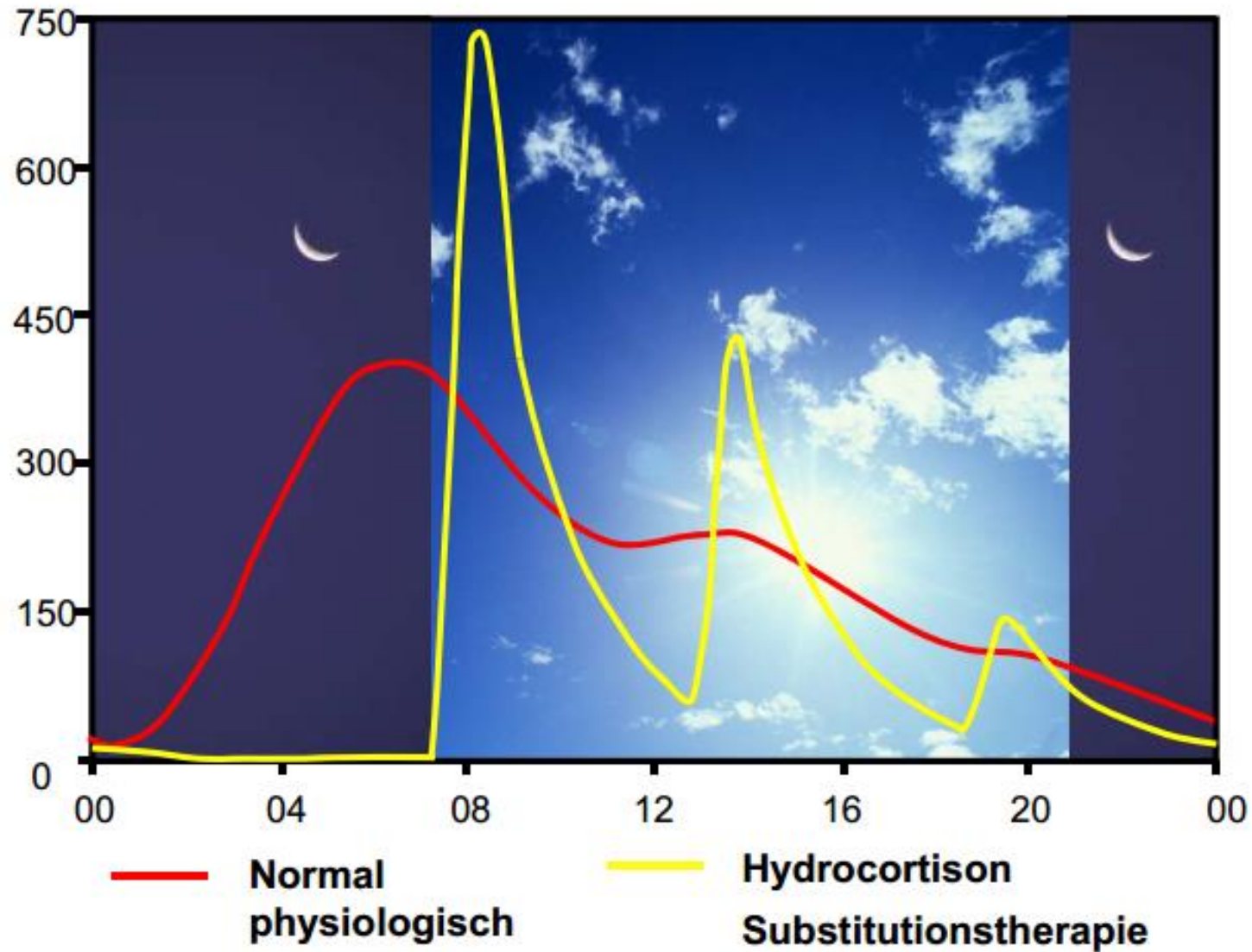
Synthetische „Cortison“-Präparate als Medikament

Wirkstoff	Relative Wirkstärke	geschätzte biologische Wirkdauer	Menge zur Substitution über 24 h
Hydrocortison®	1	6 – 8 Std.	15 – 25 mg
Plenadren® (Hydrocortisonpräparat mit modifizierter Freisetzung)	1	6 – 25 Std	15 – 25 mg
Prednisolon®	5	16 – 24 Std.	4 – 6 mg
Prednison®	4	16 – 24 Std.	4 – 6 mg

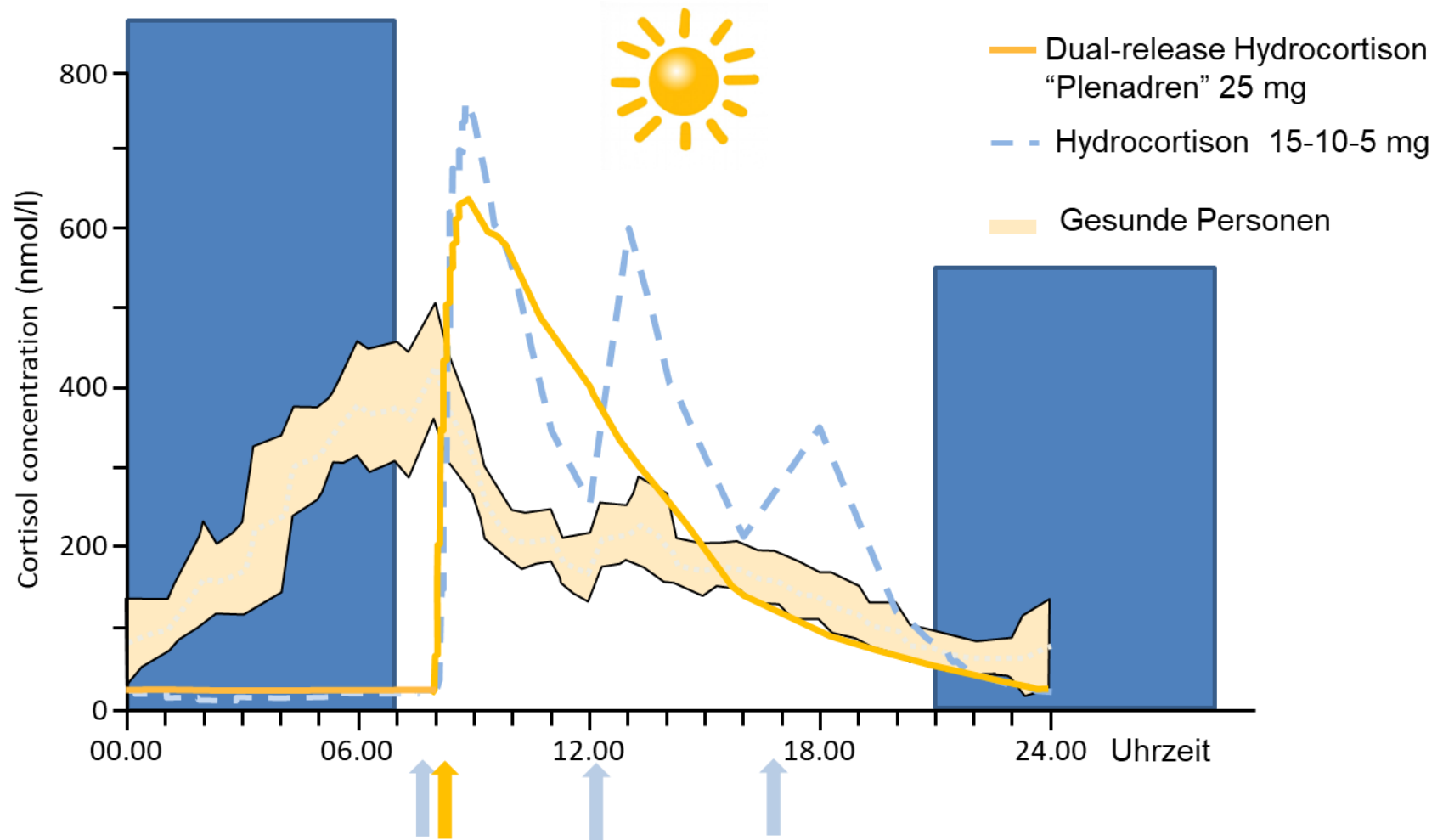
Hydrocortison ist **identisch** mit dem körpereigenen Hormon Cortisol!



Substitution mit Hydrocortison



Substitution mit Plenadren



Vergleich Plenadren gegenüber Hydrocortison

Hydrocortison mit veränderter Wirkstofffreisetzung 1 x tgl. versus Hydrocortison 3 x tgl. alle Patienten (Mittelwert \pm SD)

Körpergewicht*	-0,7 kg \pm 1,7 kg	▼
Systolischer Blutdruck	-5,5 \pm 11,3 mmHg	▼
Diastolischer Blutdruck	-2,3 \pm 8,0 mmHg	▼
Langzeitblutzucker (HbA1c)	-0,1 \pm 0,4 %	▼

- Cortisol macht Energie verfügbar!
- Cortisol hält den Blutdruck aufrecht!
- Cortisol hemmt Entzündungen!
- Cortisol hilft Schmerzen zu ertragen!
- **Cortisol ist ein Stresshormon !**



Notfallausweis!!!

Definition von Stress

- Stress ist eine **natürliche Reaktion unseres Körpers**, die ihn in **Belastungssituationen leistungsfähiger** macht.
- Unwichtige Vorgänge im Körper werden unterdrückt, die **Durchblutung wird verbessert**, die **Muskelanspannung intensiviert** und **Energiereserven** werden mobilisiert.

Nebenwirkungen	<p>Wenn Cortisol in natürlicher Form, angepasst an den Tagesablauf, dem Körper zugeführt (= substituiert) wird ,hat die Einnahme von Cortisol:</p> <p>Keine Nebenwirkungen ! Keine Unverträglichkeit ! Keine Auswirkungen auf den Magen ! Keine Langzeitfolgen !</p> <p>Eine Allergie auf Cortisol ist nicht möglich ! Unverträglichkeit von Cortisol ist nicht möglich ! Cortisol ist eine körpereigene Substanz !</p> <p>Allergien auf Zusatzstoffe der Cortisol-Zubereitung sind nicht beschrieben !</p>
-----------------------	---

Es gibt keine Nebenwirkung von Cortisol, aber es kann (wenn man über einen längeren Zeitraum zu viel einnimmt) eine Überbehandlung mit Cortisol geben!

- Hydrocortison: kurze Halbwertszeit, Einnahme 2-3x pro Tag (Ausnahme Plenadren), aber am „physiologischsten“
- Prednison/Prednisolon/Dexamethason: Vorteil der längeren Halbwertszeit, aber häufig Überdosierung und keine feine Dosisabstimmung möglich
- Probleme bei allen: frühmorgendlicher Cortisolanstieg schwierig und aufwändig nachzuahmen

„So **niedrig** wie **möglich**! So **hoch** wie **nötig**!“

Manchmal ist eine **Restaktivität** der Hypophyse vorhanden!

(= Reduzierter zusätzlicher Hydrocortison-Bedarf!)

Es gibt keinen einfachen
Marker für die optimale,
individuelle
Hydrocortison- Dosis!

zu wenig
Cortisol



zu viel
Cortisol

- Müdigkeit, Leistungsmangel,
- Anorexie, Gewichtsverlust
- Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen
- Myalgien, Gelenkschmerzen
- Hypoglykämieeigung
- ADDISON KRISE

- Glukoseintoleranz
- Abdominaler Adipositas
- Koronarer Atherosklerose
- Schlaflosigkeit und beeinträchtigte Schlafqualität
- Osteoporose
- Cushing Syndrom

Auswirkungen LÄNGERER Cortisolüberdosierung

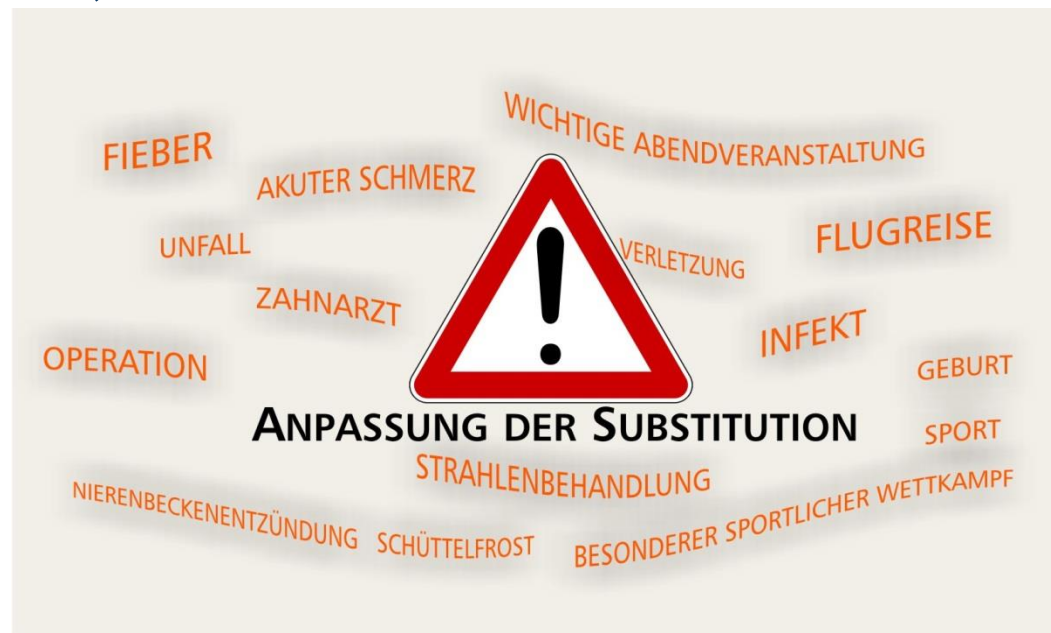
	Auswirkung	Vorsorge (beim Arztbesuch)
<i>Zuckerstoffwechsel</i>	Entwicklung eines Diabetes mellitus	HbA1c Messung
<i>Muskulatur</i>	dünnere werdende Muskulatur – Schwäche	Handgrip – Messung
<i>Herz – Kreislauf</i>	hoher Blutdruck	RR-Messung bei jedem Arztbesuch
<i>Immunsystem</i>	Infektanfälligkeit	Arzt informieren !
<i>Geschlechtsfunktionen</i>	Zyklusstörungen bei Frauen, Libidomangel	Arzt informieren !
<i>Fettstoffwechsel</i>	Stammfettsucht – moderate Gewichtszunahme	regelmäßige Überprüfung des Körpergewichtes
<i>Haut</i>	dünnere werdende verletzbare Haut, Akne	Körperpflege intensivieren, ggf. Pflegemittel ändern
<i>Knochenstoffwechsel</i>	Knochenschwund (Osteoporose)	regelm. körperliche Belastung Knochendichtemessungen
<i>Blutgerinnung</i>	Neigung zu Hämatomen, Hauteinblutungen	Arzt informieren !



- Müdigkeit und Leistungsmangel
- Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust
- Unterzucker
- Muskel und Gelenkschmerzen



Akut: Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen = Krise

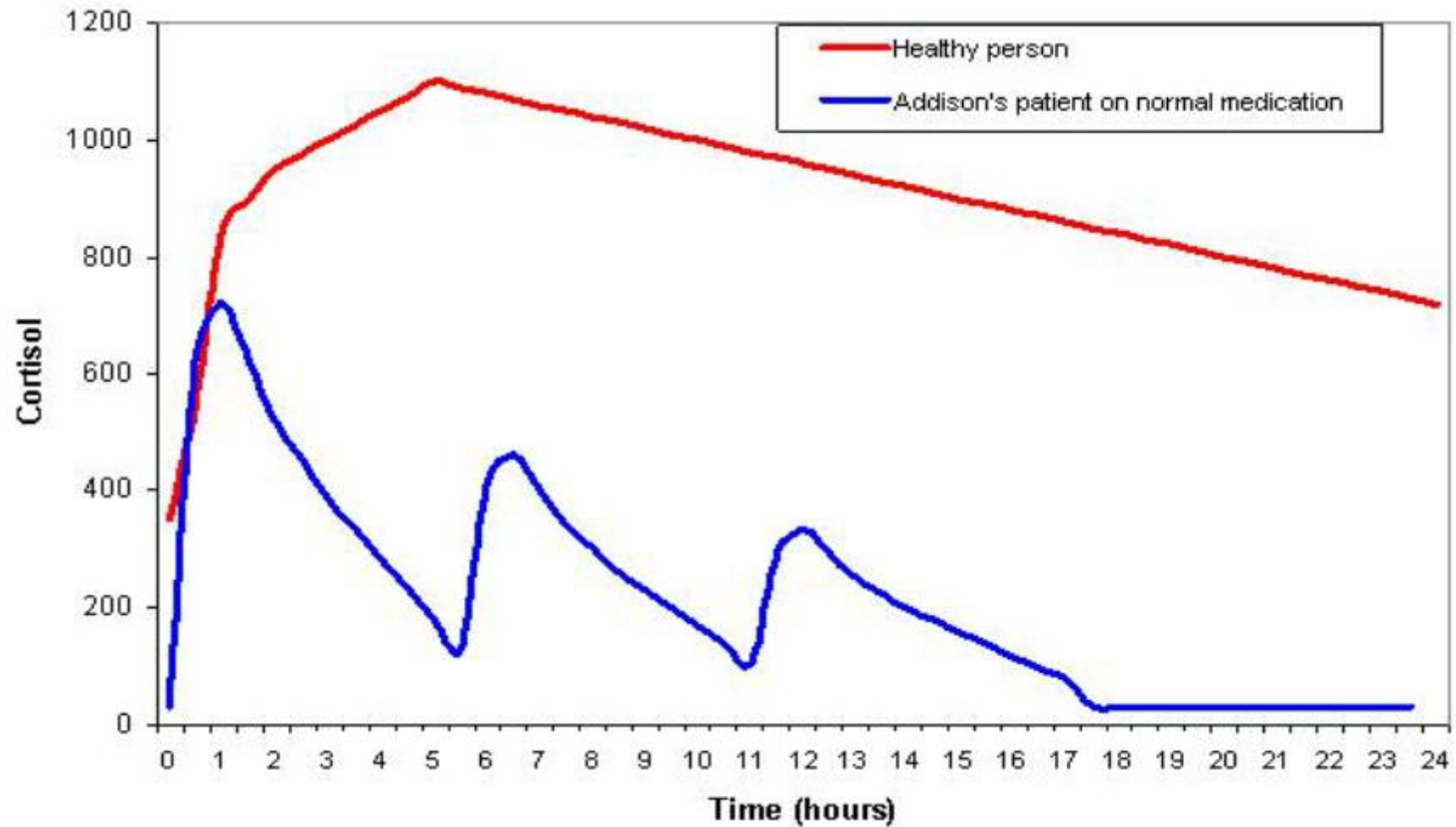


Es gibt keine offizielle Definition.

Missverhältnis von Angebot an Nebennierenhormon/Cortisol und Bedarf des Körpers infolge einer „Stress-Situation“

Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei chronischer Nebennierenunterfunktion, oftmals Symptome wie Schwäche, sehr niedriger Blutdruck, Übelkeit, Unterzuckerung, hohes Kalium im Blut, niedriges Natrium im Blut. Potentiell lebensbedrohlich.

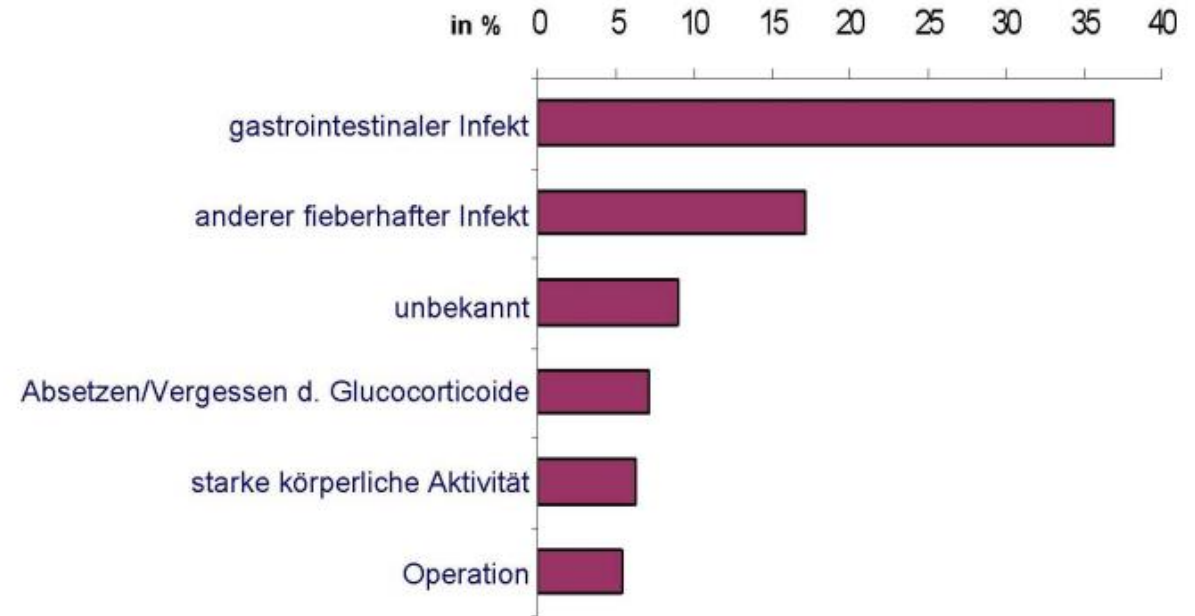
Erhöhter Cortisolbedarf: z.B. bei einer Operation



nach Plimpton et al, Anesthesia 1969

Ursachen:

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



Würzburger NNRI-Register

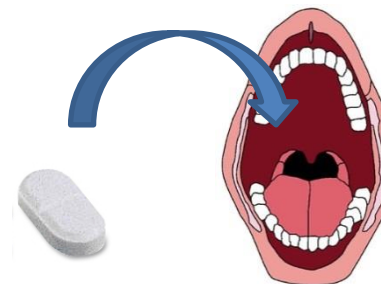
- Zählt zu den **häufigsten Todesursachen** bei chronischer NNR-Insuffizienz !
- Ein **kurzfristige Mehreinnahme** von Hydrocortison **schadet nicht. Lieber zuviel als zu wenig !**
- Bei **anderen Patienten mit bestimmten entzündlichen Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose)** werden **als Therapie** z.B. kurzfristig teilweise bis zu **4000mg Hydrocortisonäquivalent** gegeben!!

- 10 Tabletten Hydrocortison in Wasser aufgelöst schluckweise trinken
- „Cortisol-Zäpfchen“ (Rectodelt® 100 mg)
- „Cortisol-Spritzen“ (Solu-Decortin H 50 mg i.m., s.c.)

IMMER salziges WASSER/SUPPE/BIER o.ä. dazu einnehmen!!

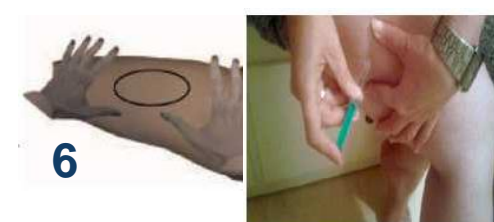


Notfallausweis!!!



Anwendung Notfallspritze

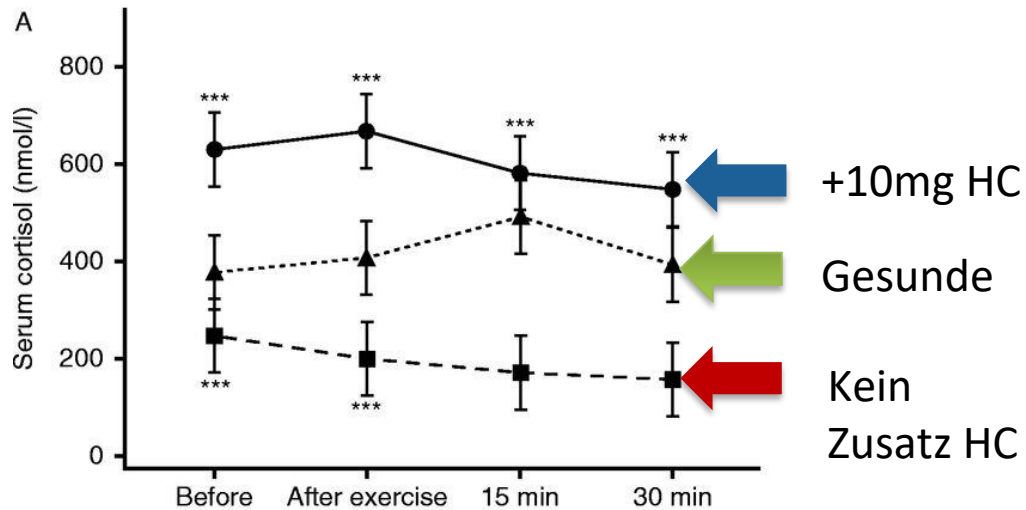
1. Auf gelbe Plastikkappe drücken
2. Schütteln bis Lösung klar ist
3. Gelbe Schutzkappe entfernen
4. Spitze aufziehen
5. Spritze entlüften (senkrecht mit der Nadel nach oben halten und alle Luft aus der Spritze drücken)
6. Injektionsstelle: Mitte der Oberschenkelaußenseite
Haut straff ziehen
Nadel im 90 ° Winkel ganz in Oberschenkel einstechen und Spritze entleeren



- Unverzöglichen **Substitution** von Glukokortikoiden (**100 mg Hydrocortison über die Vene**, gefolgt von einer weiteren **Infusion von 100–200 mg Hydrocortison über 24 Stunden**) und **VIEL 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.



Notfallausweis!!!



- **M. Addison-Patienten** waren **weniger leistungsfähig** als gesunde Kontrollen
- **Bei kurzzeitiger Belastung** kein Zusatznutzen im Hinblick **auf körperliche Leistungsfähigkeit** und **allgemeines Wohlbefinden** nach der Belastung
- **ABER: Ausprobieren! Auf den eigenen Körper hören!**

[Clin Endocrinol \(Oxf\)](#). 2014 Sep 8. doi: 10.1111/cen.12609. [Epub ahead of print]

Time lines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality.

[Hahner S¹](#), [Hemmelmann N](#), [Quinkler M](#), [Beuschlein F](#), [Spinnler C](#), [Allolio B](#).

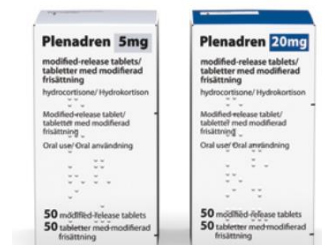
All patients were equipped with an emergency card but only 23 (62%) with an emergency kit. Seven patients (19%) were trained in GC self-injection. The median time interval between contacting a health professional and arrival was 20 min (range 2-2880min); ≤45 min: n=32 (86%), <90 min: n=34 (92%), The median time interval between arrival and administration of GC was 30 min (range 2-2400min); ≤15 min: n=17 (46%), ≤30 min: n=20 (54%).

“Wegen der aktuellen Versorgungssituation bei Nebennierenkrisen ist die Förderung/Verbreitung von Glukokortikoid Selbst-Injektionsverfahren indiziert.”

• Hydrocortison (= Cortisol)	15 - 25 mg	tgl. (über mehrere Einzeldosen verteilt)
• Plenadren (Hydrocortison, dual-release)	20 mg (evtl. + 5 mg)	1 / Tag
• Prednisolon	5 mg	1 / Tag
• Dexamethason	0.5 mg	1 / Tag

Hydrocortison-Anpassung:

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



Akute Cortisolmangel = Krise

- **Durchblutung:** Niedriger Blutdruck, Schock
- **Schmerzen:** Bauch/Brust-/Flankenschmerzen, abdominelle Abwehrspannung (“Brettharter Bauch”)
- **Fieber**
- **Magen-Darm:** Übelkeit, Erbrechen
- **Psychiatrisch:** Konfusion, Desorientiertheit
- **Metabolisch:** Hypoglykämie (v.a. Kinder)
- **Neurologisch:** Plötzlicher, starker Kopfschmerz, Sehstörung (Hyphsenapoplex)

Chronischer Cortisolmangel

- **Allgemeinbefinden:** Reduziert, Erschöpfung, Schwäche
- **Gewicht ↓**
- **Gastrointestinal:** Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominelle Schmerzen
- **Haut:** Hyperpigmentation (nur prim. NNRI)
- **Zirkulation:** Schwindel, niedriger Blutdruck
- **Salzhunger**
- **Psychiatrische Manifestationen**
- **Haut:** Vitiligo (Autoimmunerkrankungen), Axilläre/Geschlechtsbehaarung ↓ (DHEA ↓)



Naziat et al. Endotext.

Zeichen einer beginnenden Notfallsituation

- 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

ACHTUNG: *Erbrechen und Durchfall-erkrankungen sind besonders gefährlich, ggf. muss das Cortisonpräparat als Zäpfchen oder als eine Injektion verabreicht werden!*

„Normales“ Hydrocortison wirkt nur 6-8 Stunden und muss deshalb bei länger anhaltenden Problemen mehrfach täglich eingenommen werden !

zum Beispiel: - übliche Hydrocortison Dosierung 10-0-0 mg

bei Verdopplung der Dosis: 10-10-0 mg

Bei Plenadren gilt ähnliches:

- übliche Plenadren Dosierung 20-0-0 mg

bei Verdopplung der Dosis: 20-20-0 mg

Was ist im Notfall zu tun?

Fieber	> 37,5° C	doppelte Dosis
	> 38,5° C	dreifache Dosis
	> 39,5° C	vierfache Dosis, ARZT

Geringe Belastung	Erkältung Körperliche Belastung (z.B. weiter Spaziergang) Zahnarztbesuch	1,5 – fache Dosis
-------------------	---	-------------------

Mittlere Belastung	Schwere Infektionen Durchfall, Erbrechen Körperliche Belastung (z.B. Bergwandern)	Doppelte Dosis
--------------------	--	----------------

Starke Belastung	Schwerer Unfall Geburt Schock Bewusstlosigkeit Sepsis	fünf- bis zehnfache Dosis i.v. anschließend 100-200 mg Hydrocortison über 24h als Dauerinfusion, Intensivstation
------------------	---	--

Operationen	Ambulant (z.B. Zahnarzt)	doppelte Dosis am OP-Tag
	Stationär (Vollnarkose)	Hydrocortisongaben OP-Tag: 200 – 300mg i.v. 1. Folgetag: 150 mg i.v. 2. Folgetag: 100mg i.v. 3. Folgetag: 50 mg i.v./ oral 4. Folgetag: doppelte Dosis



Informationsbroschüre für Patienten
www.endokrinologie.net/broschueren.php



Hypophysen- und
Nebennierenerkrankungen e.V.
www.glandula-online.de



<http://www.endokrinologie.net/files/download/hydrocortison-anpassung.pdf>

<http://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php>



MEDICOVER
NEUROENDOKRINOLOGIE

VIELEN DANK!

MEDICOVER Neuroendokrinologie
Prof. Stalla und Kollegen

Orleansplatz 3
81667 München

Tel: +49 (0)89 – 904 200 560

Fax: +49 (0)89 – 904 200 561