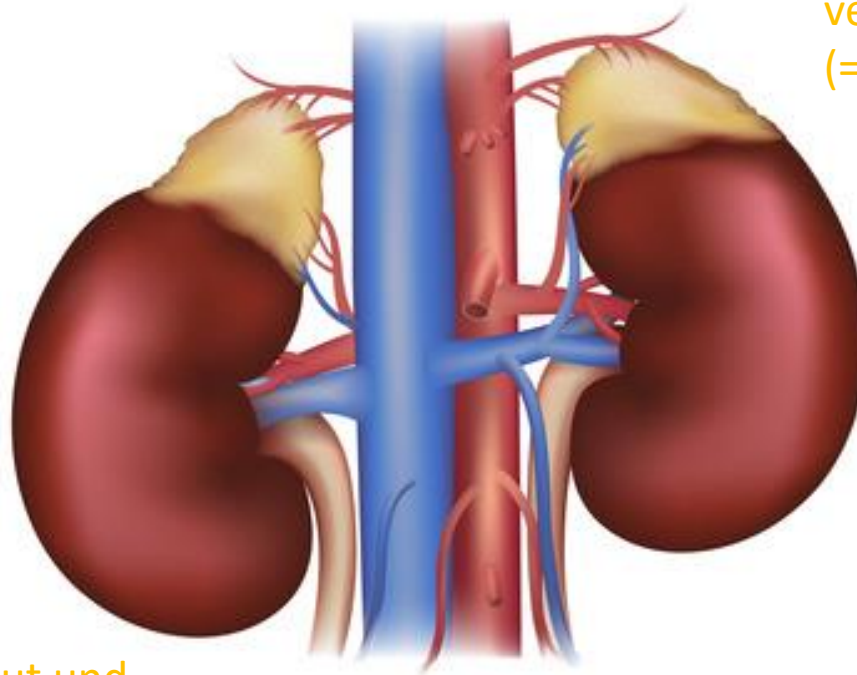


Nebennierenkrisen & Notfallmanagement bei AGS

Walter Bonfig

Nieren und Nebennieren

Nebennieren produzieren drei verschiedene Botenstoffe (=Hormone)



Nieren filtern das Blut und produzieren den Urin

Botenstoffe (=Hormone) der Nebenniere

- Salz-Haushalt regulierendes Hormon
- Stresshormon/Blutzucker stabilisierendes Hormon
- Männliche Hormone

Aldosteron



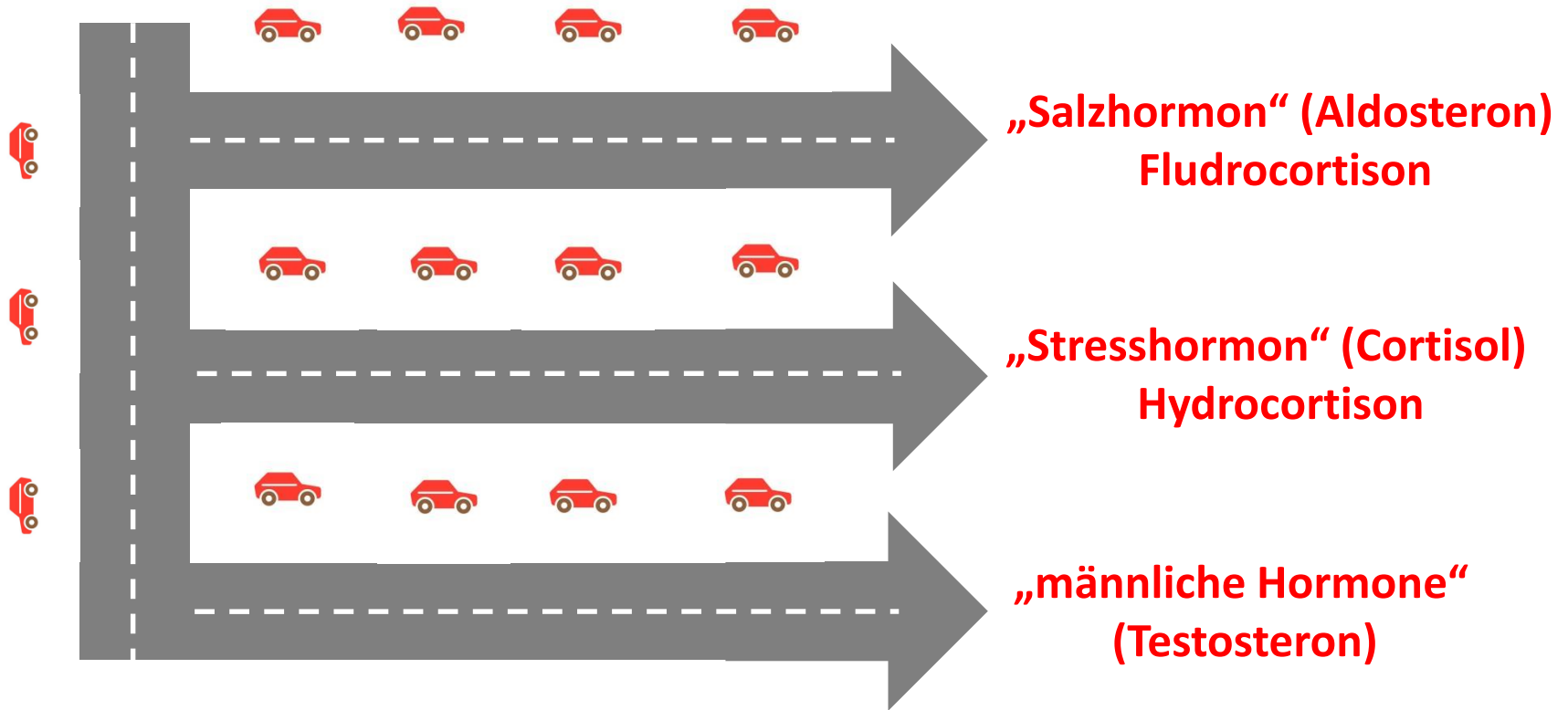
Cortisol



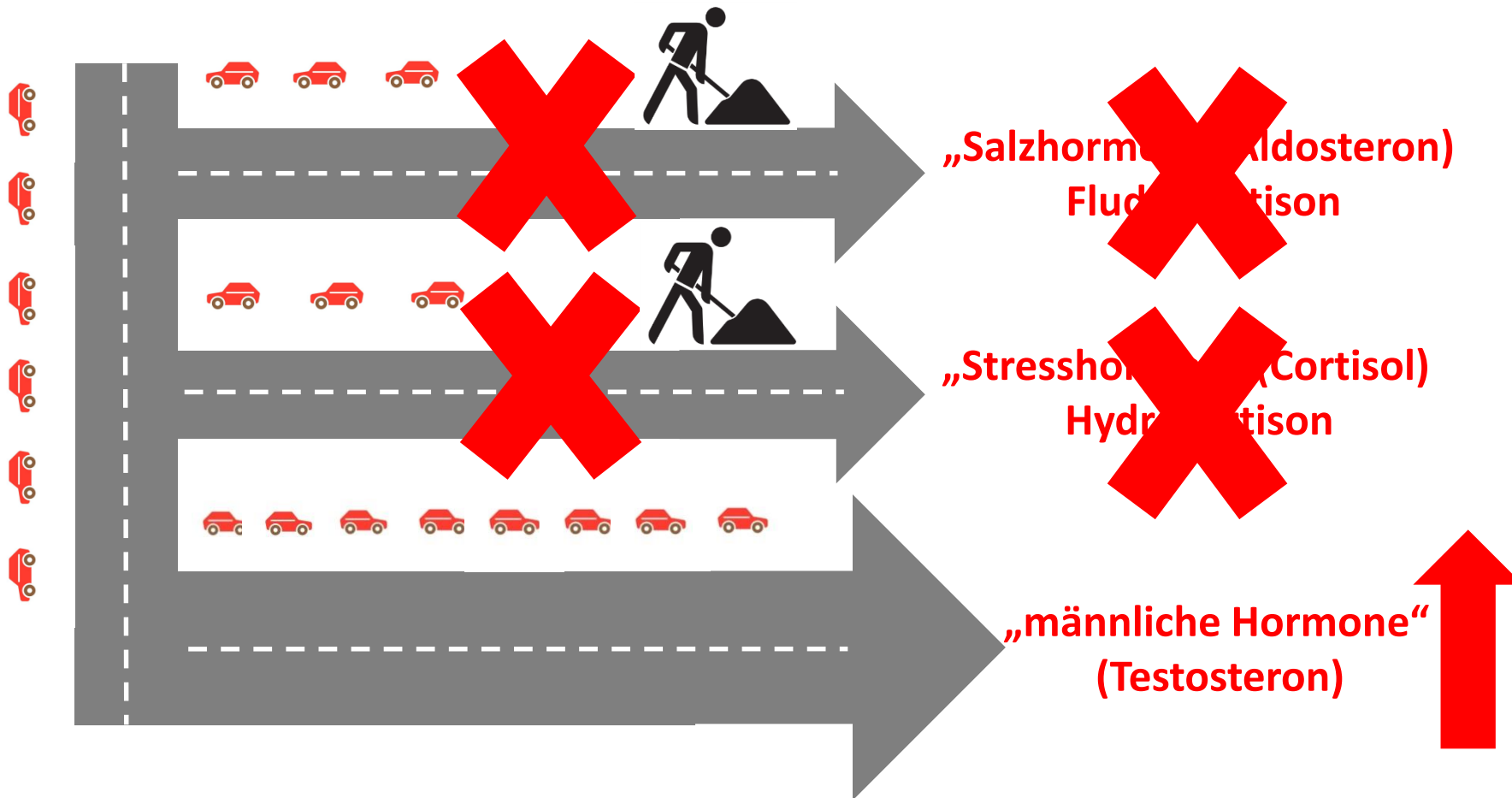
Androgene



Wie funktioniert die gesunde Nebenniere?



Was passiert beim AGS?



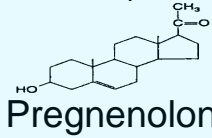
Cholesterol

Glukokortikoid -vorläufer

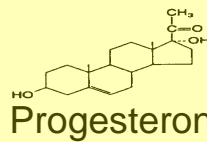
Mineralokortikoid -vorläufer

Mineralo- kortikoide

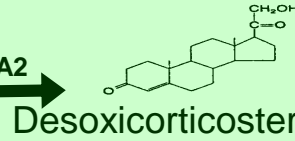
CYP11A1



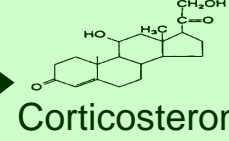
HSD3B2



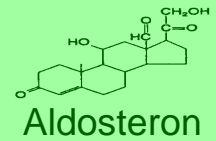
CYP21A2



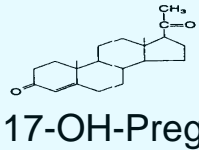
CYP11B1
CYP11B2



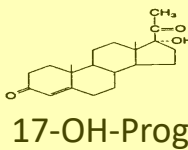
CYP11B2



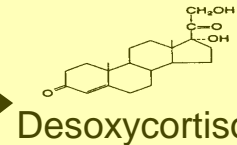
CYP17A1



HSD3B2



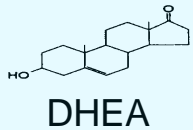
CYP21A2



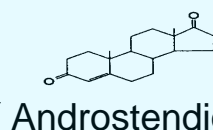
CYP11B1



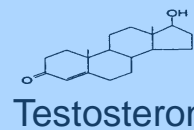
CYP17A1



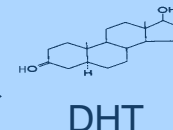
HSD3B2



HSD17B3



SRD5A2



Androgenvorläufer

Androgene

Gluko- kortikoide

CYP21A2

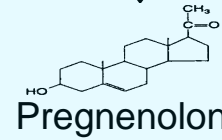
Cholesterol

**Glukokortikoid
-vorläufer**

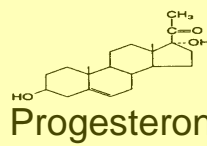
**Mineralokortikoid
-vorläufer**

**Mineralo-
kortikoide**

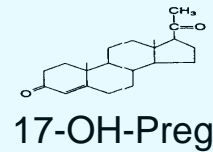
CYP11A1



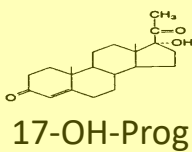
HSD3B2



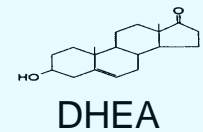
CYP17A1



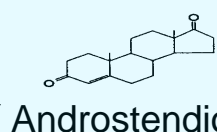
HSD3B2



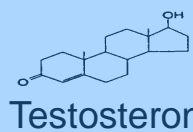
CYP17A1



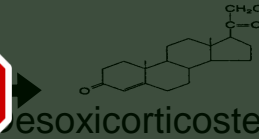
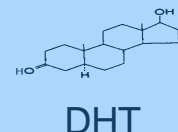
HSD3B2



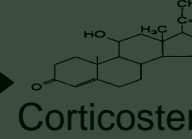
HSD17B3



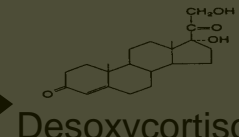
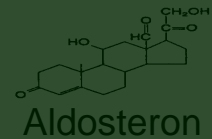
SRD5A2



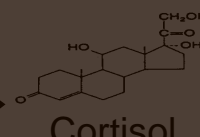
CYP11B1
CYP11B2



CYP11B2



CYP11B1



Androgenvorläufer

Androgene ↑

Wozu führen die Veränderungen beim AGS?

- Blutsalze durcheinander (Salzverlust / Salzverlustkrise)
- Ohne das Stresshormon Cortisol fühlt man sich schlapp / müde
- Unterzuckerungen
- Im schlimmsten Fall kann eine gefährliche Nebennierenkrise auftreten
- hohen Androgene >>> körperliche Entwicklungsbeschleunigung + Vermännlichung von Mädchen
- Entwicklungsbeschleunigung >>> Wachstumsfugen schließen sich vorzeitig >>> Kleinwuchs

Therapie beim AGS

Ersetzen der fehlenden Botenstoffe Cortisol und Aldosteron



Cortisol: **Hydrocortison**

Aldosteron: **Fludrocortison (Astonin H)**



AGS Therapie

- „Stresstablette“ = Hydrocortison (3x/Tag)
- „Salztablette“ = Fludrocortison (Astonin H) (1-2x/Tag)

Wann wird das AGS **gefährlich???**

- Fehlende/unregelmäßige Medikamenteneinnahme
- Fieber
- Infektionserkrankungen (Erkältung/Magen-Darm-Grippe)
- Operationen
- Untersuchungen in Narkose
- Unfälle

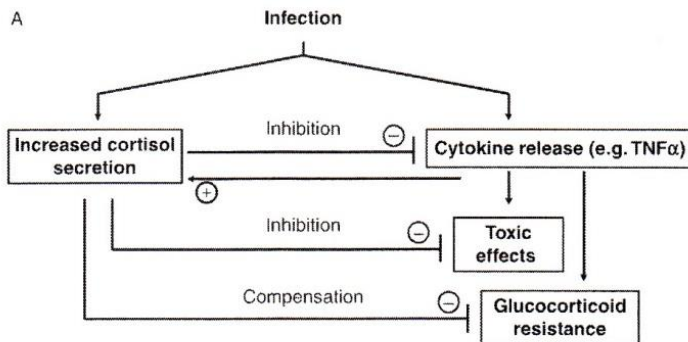
>>>Nebennierenkrise mit Kreislaufversagen, gefährlichen Entgleisungen der Blutsalze, Herzrhythmusstörungen und Schock

Was passiert im Körper bei Stress?

Was passiert im Körper bei einer Infektion?

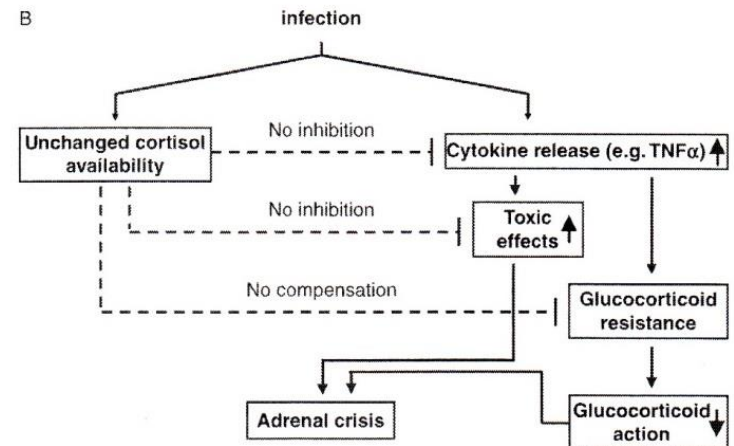
Schwere Infektion beim NN-Gesunden

- Infektion >>>Entzündungsreaktion:
Entzündungsbotenstoffe („Zytokinsturm“)
toxische Effekte
Glukokortikoidresistenz
- Normale Reaktion des Körpers:
Streßhormon Cortisol wird ausgeschüttet:
bremst den „Zytokinsturm“
bremst die toxischen Effekte ab
überwindet die Glukokortikoidresistenz



Schwere Infektion bei NNI/AGS ohne Streßdosis

- Infektion>>>“ungebremste“
Entzündungsreaktion („Zytokinhurricane“)
ungebremste toxische Effekte
fehlender Anstieg des Streßhormons
Cortisol, keine Überwindung der Gluko-
kortikoidresistenz, verminderte Wirkung des
vorhandenen Cortisols durch die Resistenz
>>>**Nebennierenkrise**



Nebennierenkrise

Definition:

(A): starke Beeinträchtigung des Gesundheitszustands mit mindestens *zwei* der folgenden Symptome:

Niedriger Blutdruck

Übelkeit/Erbrechen

Abgeschlagenheit/Apathie

Fieber

Dämmriger Zustand (Somnolenz)

Erniedrigtes Natrium oder erhöhtes Kalium

Unterzuckerung

(B): eine i.v. oder i.m. Hydrocortison Gabe führt zur Verbesserung des Zustandes

Allolio B, European Journal of Endocrinology 2015;172:R115-R124

Nebennierenkrise

Schwergrad der Nebennierenkrise:

Grad 1: ambulante Therapie ausreichend

Grad 2: stationäre Therapie auf Normalstation

Grad 3: stationäre Therapie auf der Intensivstation

Grad 4: Tod durch Nebennierenkrise (mit oder ohne i.m./i.v. Hydrocortison Gabe)

Allolio B, European Journal of Endocrinology 2015;172:R115-R124

Mögliche Symptome bei Nebennierenkrise

- Übelkeit/Erbrechen
- Abgeschlagenheit/Apathie
- Fieber
- Dämmriger Zustand (Somnolenz)
- Kreislaufschwäche / Schwindel
- Unterzuckerung (z.B. Hungergefühl, Zittern der Finger, Schwitzen, Herzrasen, evtl. sogar auch gereiztes Verhalten)
- Labor: niedriges Natrium, hohes Kalium, Übersäuerung des Blutes (metabolische Azidose)

Orale Hydrocortison Streißdosis

Temperatur	>38,0°C, leichte Erkrankung	>38,5°C	>39°C Schwere Erkrankung	Erbrechen
Hydrocortison	2-fach alle 8 Stunden	3-4-fach alle 6 Stunden	4-5-fach alle 4 Stunden; ärztliche Vorstellung	Gabe wiederholen, bei anhaltendem Erbrechen, 100 mg Prednison supp. bzw. Notfallspritze und ärztliche Vorstellung
Fludrocortison	Dosis unverändert fortsetzen			

Erbrechen 0-15 Minuten nach oraler Hydrocortison-Gabe: ganze Dosis erneut verabreichen
Erbrechen 15-30 Minuten nach oraler Hydrocortison-Gabe: halbe Dosis erneut verabreichen
Erbrechen >30 Minuten nach oraler Hydrocortison-Gabe: Großteil der Dosis wahrscheinlich resorbiert, keine erneute Hydrocortison-Gabe

Bei Erbrechen auch an die Gabe von Prednison Zäpfchen denken!

Notfalltherapie (Notarzt / Klinik)

100-200 mg/m² Hydrocortison i.v. / i.m.
NaCl 0,9%-Infusion

100-200 mg/m² Hydrocortison i.v. über 24h als Dauerinfusion
oder 25/50/100 mg Hydrocortison alle 6h als Kurzinfusion

Alter	parenterale HC Stressdosis
<6 Jahre	25 mg
6-12 Jahre	50 mg
>12 Jahre	100 mg

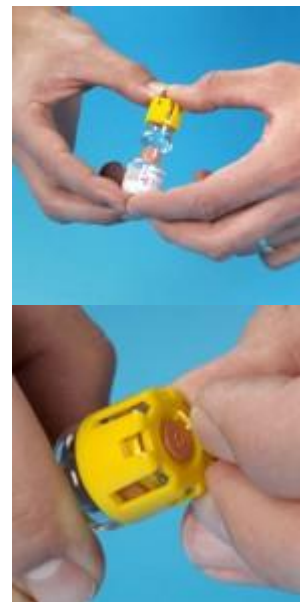
Keine Mineralokortikoidgabe erforderlich

*Nicolai T, Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin, Springer Verlag
Husebye ES et al. J Int Med 2014;275:104-115
Speiser PW et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4133-4160*

Patientenschulungen zur HC Selbstinjektion



The key to adrenal insufficiency education: **Repetition, repetition, repetition.** *Keil MF, van Ryzin C. Pediatr. Endocrinol Rev 2017;14:448-453*



Empfehlungen zur Vermeidung von Nebennierenkrisen:

- regelmässige ärztliche Kontrolle
- Wissen zur eigenen Therapie -
- Notfallausweis / aktueller Arztbrief
- Patientenschulung zur Glukokortikoid-Dosiserhöhung bei körperlichem Stress, bei Operationen, Narkosen, Fieber
- >38,5° C: **3-fache bis 5-fache Hydrocortison-Dosis, ggf. Prednison Supp. bei Erbrechen**
- Patientenschulung zur i.m. (s.c.) Injektion von Hydrocortison

**WICHTIGE
ÄRZTLICHE
INFORMATION**



**DIESER PATIENT BRAUCHT
TÄGLICHE STEROID-ERSATZTHERAPIE**

Im Falle von schwerer Erkrankung, Unfall, Erbrechen oder Durchfall müssen **sofort Hydrocortison (oder ein anderes Glukokortikoid) i.v./i.m./supp. und physiologische Kochsalzinfusionen i.v.** verabreicht werden zur Vermeidung einer lebensbedrohlichen Nebennieren-Krise.

< 1 Jahr: 25 mg Hydrocortison i.v./i.m.
1 - 6 Jahre: 50 mg Hydrocortison i.v./i.m.
> 6 Jahre: 100 mg Hydrocortison i.v./i.m.
Oder jedes Alter: 100 mg Prednisonol sup.

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie

**IMPORTANT
MEDICAL INFO**



**THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT
THERAPY WITH CORTISONE**

In the event of serious illness, trauma, vomiting or diarrhoea, hydrocortisone

Age: < 1 year: 25 mg IV or IM
Age: 1 - 6 year: 50 mg IV or IM
Age: > 6 years: 100 mg IV or IM
and IV saline infusion (when possible) should be administered **WITHOUT DELAY.**

NAME _____

PERSON NUMBER / DATE OF BIRTH _____

European Society for Pediatric Endocrinology



Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency – J Int Med 2014; 275:104-115



Inhalte von Patientenschulungen

- Informationen zur Erkrankung
- Verständnis der Therapie
- Risikosituationen identifizieren (Gastroenteritis, große Hitze, Fieber, Operationen, Narkosen etc.)
- Symptome erkennen
- Mitführen von Notfallmedikamenten (zusätzl. Tabletten, Prednison Supp, Hydrocortison Ampulle+Spritze) und Notfallausweis
- GC-Stressdosis Anpassung
- Schulung der Hydrocortison-Injektion (i.m./s.c.)
- Kommunikation & Verhalten in Notfallsituationen im Rettungsdienst / in der Notaufnahme
- Adäquate Nutzung des Gesundheitssystems /der Ressourcen



Fazit

- Klassische Trigger der Nebennierenkrise: Infektionserkrankungen (v.a. Magen-Darm-Infekt)
- Prävention: Patientenschulung zur Hydrocortison Streßdosis inkl. i.m. (s.c.) Hydrocortison-Injektion
- Schulung des nicht-endokrinologischen medizinischen Personals (Pflege/Rettungssanitäter und Ärzte/Notärzte)
- Verbesserung der Akzeptanz von Notfallausweisen
- Einheitliche Verwendung des europäischen Cortisolmangel Notfallausweises