



Punkte sammeln auf ...

SpringerMedizin.at

Das DFP Literaturstudium ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

DFP Punkte Online, per Post, Fax oder eMail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter <http://www.springermedizin.at/> zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per eMail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 3 DFP Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Susanna Hinterberger
E-Mail: susanna.hinterberger@springer.at
SpringerMedizin.at



DFP-Fortbildung

Stefan Pilz

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Nebenniereninsuffizienz und Nebenniereninzidentalome

Inhalt

Einleitung
Primäre Nebenniereninsuffizienz
Diagnostik
Therapieeinleitung
Therapiesteuerung und Kontrollen
Nebennieren-Inzidentalom
Dignitätsabklärung und Bildgebung bei Nebennieren-Inzidentalom
Hormonelle Abklärung von Nebennieren-Inzidentalomen
Phäochromozytom Abklärung
Hypercortisolismus Abklärung
Primärer Hyperaldosteronismus Abklärung
Therapie des Nebennieren-Inzidentaloms
Phäochromozytom Therapie
Hypercortisolismus (Cushing Syndrom) Therapie
Primärer Hyperaldosteronismus Therapie

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich

Lecture Board

P. Balcke, St. Pölten	C. Marosi, Wien	M. Trauner, Wien
W. Hilbe, Wien	I. Pabinger, Wien	F. Weidinger, Wien
M. Köller, Wien	E. Pohanka, Linz	C. Wenisch, Wien
R. Koppensteiner, Wien	G.-H. Scherthaner, Wien	G. Zollner, Graz
I. Lang, Wien	M. Steurer, Innsbruck	J. Zwerina, Wien
K. Machold, Wien	F. Thalhammer, Wien	

Erstbeschreibung durch Thomas Addison 1855.

Prävalenz ca. 100 bis 140 pro Million.

Autoimmunadrenatitis ist die häufigste Ursache der primären Nebenniereninsuffizienz.

Die Hyperpigmentierung ist charakteristisch für eine primäre Nebenniereninsuffizienz.

Einleitung

In diesem Übersichtsartikel wird auf die primäre Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) sowie das Nebennieren-Inzidentalom mit der damit zusammenhängenden Abklärung auf Phäochromozytom, Hypercortisolismus (Cushing Syndrom) und primären Hyperaldosteronismus (Conn Syndrom) eingegangen.

Primäre Nebenniereninsuffizienz

Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist definiert als Insuffizienz der Nebennieren, eine ausreichende Menge an Glukokortikoiden und/oder Mineralokortikoiden zu produzieren [1]. Es handelt sich dabei um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die erstmals 1855 von Thomas Addison beschrieben wurde, mit den Kardinalsymptomen Schwäche, Müdigkeit, Anorexie/ Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen, orthostatische Hypotonie, Salzhunger („salt craving“) und charakteristischer Hyperpigmentierung [2]. Die daher auch als Addison Erkrankung bezeichnete primäre Nebenniereninsuffizienz verlief bis ins Jahre 1949 immer tödlich, da erst ab diesem Zeitpunkt Glukokortikoide synthetisiert und zur Therapie dieser Erkrankung eingesetzt werden konnten. Abzugrenzen ist die primäre Nebenniereninsuffizienz von der sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz, die oft vereinfacht als zentrale Nebenniereninsuffizienz bezeichnet werden. Eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz ist meistens die Folge einer Hypophysenerkrankung mit verminderter ACTH (Adrenocortikotropes Hormon) Sekretion, oder die Folge eines verminderten Ansprechens der Nebennieren auf ACTH (z. B. bei genetisch bedingter ACTH Resistenz). Die tertiäre Nebenniereninsuffizienz resultiert aus einer verminderten Synthese oder Wirkung von CRH (corticotropine releasing hormone bzw. corticotropin releasing factor, CRF) und/oder ADH (antidiuretisches Hormon bzw. Vasopressin) vom Hypothalamus mit dadurch reduzierter ACTH Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen (Anmerkung: auch ADH stimuliert die ACTH Sekretion). Während bei der zentralen (sekundären und tertiären) Nebenniereninsuffizienz in der Regel „nur“ ein signifikanter Glukokortikoidmangel auftritt, treten bei der primären Nebenniereninsuffizienz meistens Mangelerscheinungen der Glukokortikoide, Mineralokortikoide (Aldosteron) und Androgene (z. B. Dehydroepiandrosteron [DHEA] welches in der Leber zu DHEA-Sulfat [DHEA-S] metabolisiert wird) auf.

Bzgl. der Epidemiologie der primären Nebenniereninsuffizienz hat diese Erkrankung eine Prävalenz von etwa 100 bis 140 Fälle pro Million Einwohner, und eine geschätzte Inzidenz von 4 bis 6 pro Million und Jahr in europäischen bzw. westlichen Ländern. Über die letzten Jahrzehnte hinweg hat sich eine zunehmende Häufigkeit dieser Erkrankung gezeigt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, wobei die Erkrankung in jedem Lebensalter, bevorzugt jedoch zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, auftritt.

In entwickelten Ländern sind 80 bis 90 % aller primären Nebenniereninsuffizienzen auf eine autoimmune Adrenatitis zurückzuführen, wobei etwa die Hälfte dieser PatientInnen im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms auch an anderen Autoimmunerkrankungen leiden (z. B. Hashimoto Thyreoiditis, Typ 1 Diabetes mellitus, autoimmune Gastritis, Vitiligo, Hypoparathyreoidismus, etc.). Bei dieser autoimmunen Adrenatitis sind in den meisten Fällen 21-Hydroxylase-Antikörper nachweisbar, die auch oft schon Jahre vor der Erkrankungsmanifestation detektierbar sind und ein ausreichendes Diagnosekriterium für die autoimmune Genese der primären Nebenniereninsuffizienz darstellen. Während eine Tuberkulose als Ursache einer primären Nebenniereninsuffizienz in westlichen Ländern immer seltener zu beobachten ist, gibt es zahlreiche andere Ursachen, die zu einer Destruktion der Nebennieren führen können, wie z. B. Blutungen im Rahmen einer Sepsis, Metastasen, Operationen oder Medikamente (z. B. Azol-Antimykotika). Unter den zahlreichen, jedoch äußerst seltenen, genetischen Ursachen einer primären Nebenniereninsuffizienz ist v. a. die Adrenoleukodystrophie hervorzuheben, bei der es sich um eine X-chromosomal vererbte Krankheit mit v. a. neurologischen Symptomen handelt, bei der aber eine Nebenniereninsuffizienz als erste Erkrankungsmanifestation auftreten kann.

Die klinische Symptomatik von PatientInnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz umfasst diverse, meist relative unspezifische, Symptome und Laborveränderungen (■ Tab. 1), wobei jedoch die Hyperpigmentierung sehr charakteristisch und ausgeprägt sein kann. Dies ist dadurch bedingt, dass ACTH und Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH) und die diesbezüglichen Metabo-

Tab. 1 Symptome der primären Nebenniereninsuffizienz

Hormonmangel	Symptome
Mineralokortikoidmangel (Aldosteron niedrig, Renin erhöht) Zona glomerulosa (äußere Zone der Nebennierenrinde)	Hypotonie und orthostatische Dysregulation mit Schwindel
	Dehydrierung mit erhöhtem Kreatinin
	Salzhunger (salt craving)
	Hyponatriämie (Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion [SIADH]) und Hyperkaliämie
Glukokortikoidmangel (Cortisol erniedrigt und ACTH erhöht) Zona fasciculata (mittlere Zone)	Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
	Anorexie, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
	Abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen
	Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
	Fieber
	Anämie, Lymphozytose, Eosinophilie
Androgenmangel (DHEAS vermindert) Zona reticularis (innere Zone)	Verlust der sekundären Geschlechtsbehaarung bei Frauen
	Reduzierte Libido und Depressio
	Trockene und raue bzw. juckende Haut

lite/Fragmente von einem einzigen Vorläufermolekül, nämlich Proopiomelanocortin (POMC), ausgehen, und bei überschüssiger Sekretion dieser Hormone die Melanin Synthese v. a. an druckbelasteten Hautstellen stimuliert wird; typisch z. B. an Händen/Ellbogen/Hautfalten, aber auch bukkale Mundschleimhaut. Eine große klinische Herausforderung ist die Erstdiagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz, denn viele PatientInnen werden erst Jahre (oft >10 Jahre) nach den ersten Symptomen korrekt diagnostiziert (die häufigsten Fehldiagnosen sind psychiatrische oder gastrointestinale Erkrankungen). Nicht selten manifestiert sich die primäre Nebenniereninsuffizienz auch als potenziell lebensbedrohliche „Addison Krise“, die z. B. durch Stresssituationen wie Operationen, Traumen, oder Infektionen getriggert wird.

Diagnostik

Eine diagnostische Abklärung auf eine primäre Nebenniereninsuffizienz wird bei akut kranken PatientInnen empfohlen, die an anderweitig nicht erklärbaren Symptome/Beschwerden leiden, welche als suggestiv für eine primäre Nebenniereninsuffizienz angesehen werden: Volumenmangel, Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Fieber, abdominelle Schmerzen, Hyperpigmentierung, oder, speziell bei Kindern, Hypoglykämie [1]. Bei ausgeprägter Symptomatik sollte jedoch schon bei Verdacht auf eine Nebenniereninsuffizienz (Verdacht auf Addison Krise) eine entsprechende Therapie (z. B. 100 mg Hydrocortison i. v. [Solu-Cortef®]) erfolgen, wobei in solchen Fällen vor Therapieeinleitung die Abnahme von Serum/Plasma für eine Bestimmung von Cortisol/ACTH angeraten ist. Ein eindeutiger Nachweis (oder Ausschluss) einer Nebenniereninsuffizienz durch alleinige morgendliche (6 bis 10 Uhr früh) Bestimmung von Cortisol im Serum ist jedoch nur unzureichend möglich, wobei ein Cortisolwert kleiner als 5 µg/dL (50 ng/ml bzw. 140 nmol/L) ein deutlicher Hinweis auf eine Nebenniereninsuffizienz ist. Dies jedoch nur unter der Voraussetzung, dass keine exogenen Glukokortikoide zugeführt werden (cave: exogene Glukokortikoide, können die endogenen Cortisol- und ACTH-Werte supprimieren und das nicht nur bei peroraler oder i. v. Injektion, sondern z. B. auch manchmal bei Gelenksinfiltrationen, Nasensprays oder transdermaler Applikation; cave: viele synthetische Glukokortikoide werden im Gegensatz zu Hydrocortison [=Cortisol], von gängigen Cortisol assays nur zu einem Teil mitgemessen, wobei Dexamethason von üblichen assays nicht detektiert wird). Bei welchem morgendlichen Cortisolwert eine primäre Nebenniereninsuffizienz ausgeschlossen werden kann, wird kontroversiell diskutiert, wobei sich die diesbezüglichen Serum-Cortisolgrenzwerte im Bereich von >10,3 bis 17 µg/dL (103 bis 170 ng/mL bzw. 285 bis 480 nmol/L) befinden. Der bevorzugte und empfohlene Goldstandard-Test bei Verdacht auf eine primäre Nebenniereninsuffizienz ist jedoch der ACTH-Kurztest (Cosyntropin-Kurztest). Bei diesem Test erfolgt nach Abnahme eines basalen Serum-Cortisolwertes die i. v. Injektion von 250 µg ACTH (1 Ampulle Synacthen®) mit nochmaliger Serum-Cortisol Bestimmung

Bei v. a. auf Nebenniereninsuffizienz 100 mg Hydrocortison i. v.

ACTH-Test zur Diagnostik.

21-Hydroxylase-Antikörper sind bei der autoimmunen Adrenalisitis erhöht.

Standarddosierung von Hydrocortone ca. 20 mg, aufgeteilt auf 2-3 Dosen tgl.

nach 30 (oder 60) min. Ein Anstieg des Cortisolwertes auf $>18 \mu\text{g/dL}$ ($>500 \text{ nmol/L}$ bzw. 180 ng/mL) gilt als beweisend für eine suffiziente Nebennierenfunktion. Dieser Test wird klinisch sehr gut vertragen und kann nahrungsunabhängig zu jeder Tageszeit durchgeführt werden [3, 4]. Bei unzureichendem Cortisolwert nach ACTH Stimulation sollte zur weiteren Differentialdiagnose der Nebenniereninsuffizienz eine Bestimmung von Plasma ACTH erfolgen. Wenn der Plasma ACTH Wert mehr als 2-fach über dem oberen Grenzwert des Referenzbereiches liegt, spricht dieser Befund für das Vorliegen einer primären Nebenniereninsuffizienz, wohingegen niedrige ACTH Werte hinweisend für eine zentrale Nebenniereninsuffizienz sind. Im Zuge der Abklärung bei primärer Nebenniereninsuffizienz wird auch eine simultane Bestimmung von Plasma Renin und Aldosteron empfohlen, um einen Mineralokortikoidmangel zu diagnostizieren, welcher durch ein erhöhtes Renin bei (unangemessen) niedrigem Aldosteron charakterisiert ist. Gerade bei einer beginnenden primären Nebenniereninsuffizienz kann der Mineralokortikoidmangel vorherrschend (oder sogar das einzige Zeichen) sein, da oftmals die autoimmunologische Schädigung der Nebenniere bei einem Morbus Addison initial v. a. die äußere Zona glomerulosa betrifft.

Nachdem die Diagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz bestätigt ist, sollte immer eine ätiologische Abklärung erfolgen. Diesbezüglich sollte initial eine Bestimmung der 21-Hydroxylase-Antikörper erfolgen, die bei positivem Nachweis eine autoimmune Adrenalisitis (Morbus Addison) praktisch beweisen, wobei in diesem Falle auch diagnostische Abklärungen im Hinblick auf andere Autoimmunerkrankungen/Endokrinopathien erfolgen sollten (z. B. Hashimoto Thyreoiditis, Typ 1 Diabetes mellitus, etc.). Bei männlichen Jugendlichen/Kindern sollte bei negativen 21-Hydroxylase-Antikörpern eine Abklärung auf eine Adrenoleukodystrophie mittels Bestimmung langkettiger Fettsäuren erfolgen, und es sollte bei Kindern auch das 17-Hydroxyprogesteron bestimmt werden, um ein Adrenogenitales Syndrom (AGS) auszuschließen, bei dem das 17-Hydroxyprogesteron erhöht wäre. Grundsätzlich sollte bei negativen 21-Hydroxylase-Antikörpern eine Bildgebung (ieL Computertomographie [CT]) der Nebennieren durchgeführt werden, um z. B. infiltrative Prozesse oder Metastasen als Ursache der primären Nebenniereninsuffizienz zu detektieren. In ausgewählten Fällen kann natürlich auch schon die klinische Symptomatik und/oder Familienanamnese auf eine der seltenen, v. a. genetischen, Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz hinweisend sein.

Therapieeinleitung

Alle PatientInnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz sollen eine Glukokortikoidtherapie erhalten. Grundsätzlich wird eine Hydrocortison Dosis von 15 bis 25 mg (z. B. 1 Tablette Hydrocortone® enthält 20 mg Hydrocortison; Bioverfügbarkeit ca. 96 %), aufgeteilt auf 2 oder 3 Dosen pro Tag, empfohlen. Aufgrund der relativ kurzen Plasmahalbwertszeit von Hydrocortison (ca. 90 min) ist die mehrmalige Verabreichung an einem Tag empfohlen (Anmerkung: biologische und damit klinisch relevante Halbwertszeit von Hydrocortison ca. 8–12 h). Die größte Hydrocortone Dosis (ca. 50 bis 75 % der Tagesdosis) sollte morgens nach dem Aufstehen verabreicht werden. Bei 2 Dosen pro Tag sollte die zweite Dosis ca. 2 h nach dem Mittagessen (oder ca. 14:00 bis 15:00 Uhr) verabreicht werden, und bei 3 Dosen pro Tag sollte die zweite Dosis zum Mittagessen und die dritte Dosis am frühen Abend, zumindest jedoch 4 bis 6 h vor der Bettruhe eingenommen werden. Eine häufig verwendete „Standard“ Dosierung von Hydrocortison ist daher 15 mg (3/4 Tablette) morgens und 5 mg (1/4 Tablette) am Nachmittag, oder 10 mg (1/2 Tablette) morgens, 5 mg (1/4 Tablette) zu Mittag und 5 mg (1/4 Tablette) am frühen Abend/Nachmittag (Anmerkung: in manchen Ländern wird statt Hydrocortison 15 bis 25 mg täglich, Cortisonacetat 20 bis 35 mg tgl. verwendet). Bei eingeschränkter Patientencompliance bzgl. einer mehrmals täglichen Hydrocortison Einnahme und/oder unzureichendem Therapieansprechen bzgl. z. B. Lebensqualität oder Arbeitsfähigkeit kann anstatt von Hydrocortison auch eine Therapie mit Prednisolon (Aprednislon® oder Prednisolon®) 3 bis 5 mg tgl. aufgeteilt auf 1–2 Dosen erfolgen (z. B. in der Früh 5 mg tgl.). Dexamethason (Fortecortin®) sollte aufgrund von potenziellen Cushingoiden Nebenwirkungen nicht zur Behandlung der primären Nebenniereninsuffizienz verwendet werden. Daneben gibt es auch neuere Glukokortikoidpräparationen z. B. „dual-release-hydrocortison“ (Handelsname: Plenadren®), ein Hydrocortisonpräparat, welches aufgrund seiner Pharmakokinetik nur 1 mal täglich gegeben werden muss [5]. Zusätzlich zur Glukokortikoids-substitution sollte bei primärer Nebenniereninsuffizienz und nachgewiesenem Aldosteron Mangel

eine Therapie mit Fludrocortison (1 Astonin-H-Tabletten® enthält 0,1 mg Fludrocortison, d. h. ein synthetisches Aldosteronanalogon mit einer Plasma Halbwertszeit von ca. 200 min und einer biologischen d. h. klinisch relevanten Halbwertszeit von ca. 18 bis 36 h) in einer einmal täglichen morgendlichen Dosis von gewöhnlich 0,05 bis 0,2 mg pro Tag erfolgen. Eine Therapie mit DHEA, welches als Nahrungsergänzungsmittel in vielen Ländern rezeptfrei erhältlich ist (in Österreich derzeit mit Rezept), kann bei prämenopausalen Frauen mit primärer Nebenniereninsuffizienz und reduzierter oder fehlender Libido, Depressionen, Angstzuständen und Antriebslosigkeit (trotz ausreichender Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Therapie) in einer Dosis von morgens 25 bis 50 mg täglich verabreicht werden.

Therapiesteuerung und Kontrollen

Die Therapiesteuerung mit ggf. Dosisadaptierung bei PatientInnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz beruht v. a. auf einem klinischen assessment, und es sollten zumindest jährliche Kontrollen bei einem Arzt mit entsprechender endokrinologischer Expertise erfolgen. Bei der Glukokortikoidtherapie geht es v. a. um eine Dosisfindung, die sowohl eine Übersubstitution, welche z. B. zu Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit und Ödemen führen kann, als auch eine Unterdosierung, welche z. B. zu Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Lethargie und Hyperpigmentierung führen kann, so gut wie möglich vermeidet. Hierbei ist eine eingehende Patientenanamnese inklusive z. B. Tages- und Arbeitsablauf sowie allgemeinem Wohlbefinden etc. wichtig (z. B. durch Fragebögen wie den AddiQol: Fragebogen zur Lebensqualität von Addison Patienten), wobei auch auf den Blutdruck, den Glukosestoffwechsel sowie die Entwicklung einer Osteoporose geachtet werden sollte. Eine Serum Cortisolbestimmung zum Therapiemonitoring wird grundsätzlich nicht zwingend empfohlen. In bestimmten Situationen z. B. bei suspizierter Malabsorption kann jedoch eine Serumcortisolbestimmung (ggf. auch Tagesprofil) zur Dosisfindung hilfreich sein (Anmerkung: die Glukokortikoide werden ansonsten praktisch vollständig enteral resorbiert). Nach Hydrocortisoneinnahme erreichen die Serumcortisolwerte einen peak nach ca. 1 h, wobei manche Autoren empfehlen, Cortisol ca. 2 h nach Einnahme zu bestimmen, da dieser Wert gut repräsentativ im Vergleich zu einem Cortisol Tagesprofil (mit der sogenannten AUC d. h. area under the curve für Cortisol) ist (Anmerkung: in einer Arbeit wurde für den 2 h Cortisolwert bei 3 mal tgl. Hydrocortoneinnahme ein Wert von größer 402 nmol/L [ca. 14,5 µg/dL bzw. 145 ng/mL] als indikativ für eine Übersubstitution angegeben) [6]. Eine Plasma ACTH Bestimmung wird zur Therapiesteuerung ebenfalls nicht empfohlen, da das ACTH oft, trotz ausreichender Substitutionstherapie (aufgrund eines gestörten feedback Mechanismus), erhöht bleibt (cave: ACTH Normalisierung ist nicht das Therapieziel). Eine Dosisfindung unter Berücksichtigung des Körpergewichtes erscheint sinnvoll, wobei die physiologische, endogene Cortisolproduktion mit etwa 5–8 mg/m² pro Tag einer Hydrocortison Dosis von ca. 15 bis 25 mg pro Tag entspricht. In der Praxis sollte auch eine eingehende Patientenschulung erfolgen, wobei PatientInnen mit einer Standarddosierung von z. B. 20 mg Hydrocortison tgl. bei besonderen Tagesabläufen z. B. an stressigen Tagen (z. B. ausgeprägte sportliche Betätigung) 25 bis 30 mg tgl. (d. h. 5 bis 10 mg mehr als sonst) verabreichen sollten. Bei fieberhaften Erkrankungen sollten die Hydrocortison Dosen verdoppelt (>38 °C) oder verdreifacht (>39 °C) werden bis zur Genesung (gewöhnlich also für 2–3 Tage erhöhte Substitutionsdosis, dann wieder die zuvor eingenommene Standarddosis). Es sollte zudem jeder Patient einen Notfallausweis und ein Notfallset zur Glukokortikoid-Selbstinjektion von z. B. Hydrocortison 100 mg i. m. oder s. c. bei Akutsituationen (wie z. B. gastrointestinalen Infekten) zur Prävention einer Addison Krise erhalten. Bei kleinen Operationen sollte Hydrocortison auf 25 bis 75 mg täglich für 1–2 Tage gesteigert werden (alternativ auch 100 mg Hydrocortison i. v. kurz vor der Anästhesie und dann doppelte orale Hydrocortisonstandarddosis für 1 Tag), und bei großen Operationen (oder Traumen oder schwerer Erkrankung mit Intensivstationsaufenthalt) sollte (präoperativ) Hydrocortison 100 mg i. v. verabreicht werden, mit nachfolgend 200 mg Hydrocortison als Perfusor über 24 h (alternativ 50 mg Hydrocortison Bolus i. v. alle 6 h) und nachfolgend schrittweiser Dosisreduktion und Umstellung auf perorales Hydrocortison je nach Klinik (d. h. am nächsten Tag z. B. nur mehr 100 mg Hydrocortison i. v. pro Tag; und dann oder gleich bei gutem Verlauf evtl. doppelte orale Hydrocortisonstandarddosis für 1–2 Tage und danach wieder die Standarddosis) (Cave: i. v. Dosierungen beziehen sich auf Hydrocortison d. h. z. B. Solu-Cortef®, wohingegen bei Verabreichung von Prednisolon d. h.

Evtl. auch DHEA bei symptomatischen prämenopausalen Frauen.

Bei den Kontrollen v. a. Anamnese/ Klinik wichtig.

Substitutionsdosis sollte in Stresssituationen erhöht werden.

Bei vermehrtem Schwitzen sollte Fludrocortison erhöht werden.

Regelmäßige Evaluierung bzgl. anderer Autoimmunerkrankungen

Erhöhter Glukokortikoidbedarf im letzten Trimester.

Soludacortin® oder Prednisolut® nur ca. 1/4 bis 1/5 der Dosis von Hydrocortison benötigt werden würde). Begleitend sollte in solchen Akutsituationen/Stresssituationen immer ausreichend Flüssigkeit mit Elektrolyten/Glukose zugeführt werden, und es sollte bedacht werden, dass Hydrocortison, im Gegensatz zu Prednisolon, eine relativ starke mineralokortikoide Wirkung hat (40 mg Hydrocortison haben etwa die gleiche mineralokortikoide wie 0,1 mg Fludrocortison; Anmerkung: Bei nicht Verfügbarkeit von Fludrocortison kann in Ausnahmesituationen z. B. passager mehr Hydrocortison verabreicht werden, um eine entsprechende mineralokortikoide Wirkung zu erzielen). Bzgl. der Therapiesteuerung der Fludrocortisonmedikation geht es neben der Anamnese bzgl. z. B. Salzhunger v. a. um die Kontrolle des Blutdruckes (idealerweise im Sitzen und Stehen gemessen), der Serumelektrolyte und des Renins (Zielbereich: hoch normaler Reninspiegel). Bei Aufenthalt in extrem heißem Klima mit vermehrtem Schwitzen kann passager die Fludrocortisondosis etwas erhöht werden, und bei hypertensiven PatientInnen kann probatorisch die Fludrocortisondosis etwas reduziert werden. Bei Notwendigkeit zur antihypertensiven Therapie bieten sich v. a. Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin II-Blocker an, um den vasokonstriktorisches Effekten des oft hohen Angiotensin II entgegenzuwirken (cave: Mineralokortikoid Rezeptor [MR]-Blocker wie Spironolacton oder Eplerenon sind bei PatientInnen mit primärer Nebenniereninsuffizienz kontraindiziert). Bzgl. der DHEA Therapie, welche nur bei prämenopausalen Frauen überhaupt erwogen wird (bei Männern spielen die Androgene der Nebennierenrinde nur eine vergleichsweise geringe Rolle), sollte etwa 6 Monate nach Therapiebeginn evaluiert werden, ob es zu einer subjektiven Besserung der Beschwerden (z. B. Libido, Depressionen, Antriebslosigkeit) gekommen ist, denn nur in diesem Falle ist auch eine Therapiefortführung empfohlen. Dosisadaptierung der DHEA Therapie erfolgt bei den Kontrollen über die Messung des morgendlichen Serum DHEA-S (ohne morgendliche DHEA Einnahme), wobei als Zielwert ein mittlerer Normwert für prämenopausale Frauen angegeben wird.

Bei den (zumindest) jährlichen Kontrollen sollte bei PatientInnen mit Autoimmunadrenatitis auch eine regelmäßige Evaluierung bzgl. des Auftretens anderer Endokrinopathien wie z. B. Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto Thyreoiditis), Diabetes mellitus, Hypogonadismus (v. a. ovarielle Insuffizienz), Zöliakie und Autoimmungastritis mit Vitamin B12 Mangel erfolgen. Daher sollten zumindest folgende Parameter bei den jährlichen Kontrollen mitbestimmt werden: TSH, T4 (und T3), HbA1c, Blutbild und Vitamin B12 sowie ggf. auch Transglutaminase-Antikörper und Gesamt IgA Spiegel. Eine Hypothyreose bei primärer Nebenniereninsuffizienz sollte erst wirklich beurteilt und therapiert werden, nachdem die Glukokortikoids substitution eingeleitet wurde, da einerseits das TSH nach Glukokortikoids substitution oft rückläufig ist und auch eine Schilddrüsensubstitution den Abbau/Metabolismus von Glukokortikoiden stimuliert und so sogar die Nebenniereninsuffizienz verschlimmern kann (teilweise durch erhöhte 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 Expression mit vermehrter Metabolisierung von Cortisol in das inaktive Cortisol). Manche Autoren empfehlen auch eine Knochendichtemessung alle 3 bis 5 Jahre. Frauen sollten über das erhöhte Risiko einer frühzeitigen ovariellen Insuffizienz unbedingt aufgeklärt und bei Bedarf diesbezüglich weiter evaluiert und ggf. therapiert werden (z. B. mit Hilfe assistierter Reproduktionsmedizin). In diesem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, dass bei Eintritt einer Schwangerschaft selbstverständlich (!) die Substitutions-Therapie fortgeführt werden muss und zumindest einmal pro Trimester eine Kontrolle erfolgen sollte. Hierbei ist v. a. im letzten Trimester mit einem erhöhten Glukokortikoidbedarf (ca. 5–10 mg Hydrocortison mehr) zu rechnen, und die Substitutionstherapie sollte bei der Geburt wie bei einer größeren Operation erhöht werden (z. B. Hydrocortison 100 mg i. v. bei Geburtseinleitung; danach alle 6 bis 8 h wieder Hydrocortison 50 bis 100 mg i. v. bis zu Geburt; in den 1–2 Tagen nach der Geburt die doppelte orale Hydrocortisonstandarddosis [z. B. 40 mg tgl.] und dann wieder reduzieren auf die einfache Standarddosis) [7]. Bzgl. der Schwangerschaft sollte auch angemerkt werden, dass Hydrocortison in der Plazenta inaktiviert/metabolisiert wird, und dass das Progesteron eine anti-mineralokortikoide Wirkung hat, was durch eine gesteigerte Hydrocortisondosis bzgl. der mineralokortikoiden Wirkung oft gut ausgeglichen wird, jedoch manchmal auch eine Erhöhung der Fludrocortisondosis erforderlich machen kann (cave: Renin ist in der Schwangerschaft physiologischerweise erhöht und daher bei Schwangeren nicht gut zur Therapiesteuerung geeignet; auch das Cortisol bindende Globulin [CBG] ist in der Schwangerschaft erhöht mit dadurch bedingt höheren Serumcortisolwerten).

Tab. 2 Entitäten eines Nebenniereninzidentaloms

1. Nebennierenrinden-Tumore
Benigne: Adenome, noduläre Hyperplasie ^a , adrenogenitales Syndrom ^a
Maligne: primäres adrenokortikales Karzinom
2. Nebennierenmark-Tumore
Phäochromozytom, Ganglioneurom, Neuroblastom
3. Andere adrenale Tumore
Benigne: Myelolipom ^a , Teratom, Hamatom, Lipom, Hämangiom, Lymphangiom, adrener a denomatoider Tumor
Maligne: Metastasen ^a , primäre adrenale Lymphome, primäre adrenale Melanome
4. Infektionen^a
Pilzinfektionen (z. B. Histoplasmose), virale Infektionen (z. B. Zytomegalievirus), bakterielle Infektionen (z. B. Tuberkulose), parasitäre Infektionen (z. B. Echinokokkose)
5. Infiltrationen^a
Sarkoidose, Amyloidose
6. Zysten und Pseudozysten
7. Hämorrhagie^a, Hämatom
8. Nichtadrenale Erkrankungen wie Schwannom, Leiomyosarkom, retroperitoneales Lipom
^a diese Entitäten können auch bilateral auftreten

Nebennieren-Inzidentalom

Nebennieren-Inzidentalome sind Nebennierenraumforderungen von über (oder zumindest) 1 cm Größe, welche bei einer radiologischen Untersuchung „zufällig“, d. h. im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik, die nicht aufgrund einer vermuteten Nebennierenerkrankung oder staging Untersuchung bei bekanntem Malignom durchgeführt wurde, entdeckt werden [8, 9]. Die Prävalenz von adrenalen Inzidentalomen bei solchen CT Untersuchungen liegt bei etwa 4 bis 5 % mit einer deutlichen Altersabhängigkeit, d. h. deutlich unter 1 % bei 20- bis 30-Jährigen und ca. 5 bis 10 % bei über 70-Jährigen [8–14]. Ein adrenales Inzidentalom kann verschiedenste Entitäten haben, wobei es sich in den meisten Fällen (ca. 80 bis 85 %) um ein endokrinologisch inaktives Nebennierenadenom handelt (Cortisol produzierendes Adenom ca. 5–10 %, Phäochromozytom ca. 3–5 %, Aldosteron produzierendes Adenom ca. 2 %), die diesbezüglichen Prävalenzangaben in der Literatur (vermutlich aufgrund von unterschiedlich selektierten Studienpopulationen) jedoch deutlich variieren (Siehe **Tab. 2** für die möglichen Entitäten eines Nebennieren-Inzidentaloms). Bei PatientInnen mit einem adrenalen Inzidentalom und ohne vorbekanntes Malignom wird die Prävalenz eines malignen Tumors oder einer Metastase in einer sehr fundiert durchgeführten Übersichtsarbeit mit einer Prävalenz für das adrenokortikale Karzinom mit 1,9 % (0,8 bis 3,0 %) und für Metastasen mit 0,7 % (0,0 bis 1,4 %) angegeben [15, 16]. Bei speziell selektierten Studienpopulationen und v. a. bei PatientInnen mit vorbekannten Malignomen ist die Prävalenz maligner Läsion (iel Metastasen) natürlich wesentlich höher.

In der Praxis stellen sich bei Diagnose eines Nebennieren-Inzidentaloms somit vor allem 2 grundsätzliche Fragen: 1. Handelt es sich um einen malignen Tumor? und 2. Ist das Nebenniereninzidentalom endokrin aktiv?

Dignitätsabklärung und Bildgebung bei Nebennieren-Inzidentalom

Als Bildgebung für die Abklärung eines Nebennieren-Inzidentaloms wird primär das nativ CT (ohne Kontrastmittel) empfohlen [13, 14]. Andere (teurere) bildgebende Verfahren wie z. B. Kontrastmittel-CT, MRT oder PET/(CT) sollten gemäß diverser Richtlinien/Empfehlungen eher nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen, wobei das MRT durchaus als alternative Bildgebung (ohne Strahlenbelastung!) eine zunehmende Bedeutung bekommen hat [11–14, 17]. Bei Menschen unter 40 Jahren und bei schwangeren Frauen wird das MRT sogar als primäre Bildgebungsmethode empfohlen [13].

Nebenniereninzidentalome sind zumindest 1 cm groß.

Primär wird das nativ CT empfohlen, aber das MRT ist eine Alternative in der Bildgebung.

Bei einer Größenzunahme im follow-up von über 20 % (mindestens 5 mm) wird eine Operation empfohlen.

Biopsie eines Nebennierentumors nur nach Ausschluss eines Phäochromozytoms.

Bei der Beurteilung im Nebennieren CT werden v. a. die Größe und die Dichte (welche in Hounsfield-Units [HU] angegeben wird) zur Dignitätsbeurteilung herangezogen. Adrenale Raumforderungen bei PatientInnen ohne vorbekannte Malignome, welche kleiner als 1,0 cm sind (und somit aufgrund ihrer Größe auch streng genommen gar keine klassischen Inzidentalome sind) müssen per se nicht weiter abgeklärt werden [12, 14]. Charakteristisch für ein typisches benignes Nebennieren-Inzidentalom ist eine Größe kleiner als 4 cm, eine geringe Dichte (≤ 10 HU; im CT-Bild haben dunklere Strukturen eine geringere Dichte) und eine homogene Struktur. Gemäss der Richtlinie der European Society of Endocrinology soll bei homogenen adrenalen Inzidentalomen mit einer Grösse kleiner 4 cm und einer Dichte von ≤ 10 HU keine weitere Bildgebung gemacht werden [13, 14]. Diese Empfehlung beruht v. a. darauf, dass solche Inzidentalome ein äußerst geringes Malignitätsrisiko haben und natürlich auch die Strahlenbelastung durch eine CT Untersuchung ein Malignom induzieren kann [15, 18, 19]. Bei Diagnose einer Zyste oder eines adrenalen Myelolipoms, welches durch sehr niedrige Dichtewerte (z. B. HU kleiner -20 bis -40) charakterisiert ist, soll auch (unabhängig von der Größe) keine radiologische Verlaufskontrolle vorgenommen werden [12]. Wenn das adrenale Inzidentalom in der initialen Bildgebung bzgl. der Dignität nicht eindeutig zugeordnet werden kann und keine hormonelle Aktivität zeigt, gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten des weiteren Vorgehens, die am besten interdisziplinär besprochen/entschieden werden sollten: 1.) unverzüglich eine weitere/andere Bildgebung, 2.) Kontrolle der Bildgebung in 6–12 Monaten oder 3.) sofortige Operation. Häufig wird bei unklarer Dignität und/oder einer Grösse von >4 cm die radiologische Verlaufskontrolle in 6–12 Monaten empfohlen. Wenn es dabei im follow-up zu einer Grössenzunahme des maximalen Durchmessers von >20 % (mindestens aber 5 mm) kommt, wird die Operation empfohlen. Bei einer Grössenzunahme von 10–20 % sollte eine weitere Bildgebung in 6–12 Monaten gemacht werden. Bei keinem nennenswerten Wachstum (<10 %) im follow-up sollten keine weiteren Bildgebungen mehr erfolgen. Es sollte dbzgl. auch angemerkt werden, dass adrenokortikale Karzinome für gewöhnlich eine Wachstumsrate von über 2 cm pro Jahr aufweisen und eine sehr schlechte Prognose haben [8, 11, 20]. Bei adrenalen Inzidentalomen mit einer Größe über 4 cm ist das weitere Procedere individuell zu gestalten, wobei in den Richtlinien der European Society of Endocrinology kein definitiver cut-off für eine Operationsindikation angegeben wird [13]. Je grösser das Inzidentalom desto eher sollte jedoch eine Operation erfolgen.

Eine Abklärung mittels Biopsie (iel Feinnadelbiopsie), welche wie jede Operation nur nach Ausschluss eines Phäochromozytoms (!) erfolgen darf, wird nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit der Vorgeschichte von extra-adrenalen Malignomen durchgeführt wenn 1.) der Nebennierentumor hormonell inaktiv ist, 2.) der Nebennierentumor gemäss der Bildgebung nicht konklusiv als benigne eingestuft wird, und 3.) wenn das Ergebnis der Biopsie die weitere Therapie beeinflussen würde [13]. Bei hohem Verdacht auf ein operables adrenokortikales Karzinom sollte primär die Operation und nicht die Biopsie mit Risiko zur Tumorstreue erfolgen [13].

Hormonelle Abklärung von Nebennieren-Inzidentalomen

Bei jedem Nebennieren-Inzidentalom muss eine Diagnostik auf ein Phäochromozytom und einen Hypercortisolismus (Cushing Syndrom) erfolgen. Bei PatientInnen mit arteriellem Hypertonus und/oder nicht erklärbarer Hypokaliämie sollte zudem eine Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus durchgeführt werden. Eine Bestimmung von Geschlechtshormonen (d. h. DHEAS, Androstendion, 17-Hydroxyprogesteron, sowie bei Frauen Testosteron und bei Männern und postmenopausalen Frauen Östradiol) wird nur bei unklarer oder malignitätsverdächtiger Morphologie des Inzidentaloms sowie bei entsprechender Klinik, z. B. ausgeprägter Virilisierung/Hirsutismus, empfohlen. Bei beidseitigen Nebennieren-Inzidentalomen sollte bedacht werden, dass hier v. a. die Prävalenz von z. B. Metastasen oder infiltrativen Prozessen höher ist, und viele Autoren empfehlen bei beidseitigen Nebennieren-Inzidentalomen auch immer eine Abklärung auf ein AGS mittels Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons. Wenn die initiale endokrinologische Abklärung unauffällig ist, sollten die endokrinologischen Hormon-Untersuchungen nicht mehr im follow-up wiederholt werden, es sei denn es treten klinische Zeichen einer endokrinologischen Aktivität auf, oder es kommt zu einer Verschlechterung von Co-Morbiditäten wie z. B. arteriellem Hypertonus oder Typ 2 Diabetes Mellitus [13].

Tab. 3 Klinik bei Phäochromozytom

Arterieller Hypertonus 80 bis 90 %
– davon permanent 50 bis 60 %
– davon intermittierend (paroxysmal) 30 %
Kopfschmerzen 60 bis 90 %
Schwitzen 55 bis 75 %
Palpitationen 50 bis 70 %
Blässe 40 bis 45 %
Hyperglykämie 40 %
Müdigkeit 25 bis 40 %
Übelkeit 20 bis 40 %
Gewichtsverlust 20 bis 40 %
Angst, Panik 20 bis 40 %
Orthostatische Hypotonie 10 bis 50 %
Flush 10 bis 20 %

In den folgenden Kapiteln werden die endokrinologischen Abklärungen auf Phäochromozytom, Hypercortisolismus und primären Hyperaldosteronismus abgehandelt. In diesem Zusammenhang sollte angemerkt werden dass der Begriff Inzidentalom streng genommen nur für Nebennierenraumforderungen zu verwenden ist, die zufällig, d. h. ohne Vermutung einer adrenalen Pathologie, bei einer Bildgebung entdeckt werden, wohingegen adrenale Tumore die z. B. bei einer klinisch indizierten Abklärung auf einen adrenale Hormonexzess diagnostiziert werden, nicht der strikten Definition eines Inzidentaloms entsprechen [13]. Es wird in den folgenden Abschnitten aber die Diagnostik und Therapie von Phäochromozytom, Hypercortisolismus und primärem Hyperaldosteronismus möglichst umfassend dargestellt, wobei hier nicht nur ausschließlich auf Nebennieren-Inzidentalom PatientInnen eingegangen wird.

Phäochromozytom Abklärung

Phäochromozytome sind Tumore von chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, während Paragangliome von extraadrenalen chromaffinen Zellen abstammen. Die klinische Symptomatik kann sehr heterogen sein, wobei die klinische Trias aus Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitation nur bei ca. 10 % der PatientInnen zu beobachten ist. Die Phäochromozytom PatientInnen sind nicht immer hypertensiv, sondern können teils auch durch orthostatische Hypotonie symptomatisch sein (siehe **Tab. 3** für die Symptome/Klinik bei Phäochromozytom) [21]. Die klinische Bedeutung von Phäochromozytomen liegt v. a. darin, dass sie häufig zu Lebzeiten nicht diagnostiziert werden und dass sie, gemäß historischer Studien, unbehandelt in der Regel tödlich verlaufen.

Bzgl. der Phäochromozytomabklärung können entweder die fraktionierten Metanephriene (d. h. getrennte Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin) im Plasma oder im angesäuerten 24 h Sammelharn bestimmt werden [22, 23]. Ob die Bestimmung im Plasma oder im angesäuerten 24 h Sammelharn erfolgt, kann frei gewählt werden, obwohl hier viele Zentren aus Praktikabilitätsgründen eher die Bestimmung im Plasma favorisieren. Bei den Metanephrinen und Normetanephrinen handelt es sich um Stoffwechselmetabolite von Adrenalin und Noradrenalin, welche grundsätzlich kontinuierlich (und nicht abhängig von der teils episodischen exozytotischen Katecholaminfreisetzung) von den Tumoren, durch das dort Membran gebundene Enzym Catecholamine O-Methyltransferase (COMT), gebildet werden [24]. Etwa die Hälfte aller Phäochromozytome produzieren einen Mix aus Noradrenalin und Adrenalin, während die andere Hälfte fast ausschließlich Noradrenalin oder Noradrenalin und Dopamin produzieren (Anmerkung: Paragangliome produzieren fast ausschließlich Noradrenalin oder Noradrenalin und Dopamin; in extrem seltenen Fällen nur Dopamin, welches gemeinsam mit seinem Metabolit Methoxytyramin daher nur in Ausnahmefällen gemessen werden sollte) [24]. Die Labordiagnostik spielt bei der Phäochromozytom (aber auch Hyperaldosteronismus/Hypercortisolismus) Diagnostik naturgemäß eine entscheidende Rolle, weswegen die diagnostische Abklärung inklusive der Referenzbereiche immer im Hinblick bzw. unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten des jeweiligen Labors erfolgen sollte.

Grundsätzlich wäre es für die Bestimmung der Plasma Metanephriene und/oder Normetanephriene optimal, wenn die Blutabnahme nach zumindest 30 minütigem Liegen erfolgt. Da dies organisatorisch oft nur schwer möglich ist, kann aus pragmatischer Sicht auch eine initiale Bestimmung der Plasma Metanephriene/Normetanephriene im Sitzen erfolgen. Da im Sitzen die Metanephrin/Normetanephrin Werte im Plasma grundsätzlich höher sind als im Liegen, kann bei „negativen“ Metanephrinen/Normetanephrinen im Sitzen ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Andererseits sollte bei erhöhten Plasma Metanephrinen/Normetanephrinen im Sitzen eine Testwiederholung nach zumindest 30 min im Liegen erfolgen, um falsch positive Ergebnisse zu minimieren. Falsch positive Testergebnisse mit erhöhten Metanephrinen/Normetanephrinen

Die klassische Trias aus Kopfschmerzen, Schwitzen, und Palpitation ist nur bei ca. 10 % der PatientInnen mit Phäochromozytom zu beobachten.

Zur Abklärung werden die fraktionierten Metanephriene entweder im Plasma oder im angesäuerten 24 h Sammelharn bestimmt.

können auch durch Stress (z. B. Abklärung im Rahmen einer akuten Erkrankung) sowie durch Medikamente (z. B. trizyklische Antidepressiva) oder Genussmittel (Nikotin oder Kaffee) verursacht werden. Grundsätzlich sollte so vorgegangen werden, dass bei einem positiven Test, bei dem Plasma Metanephrin und/oder Normetanephrin erhöht, aber weniger als 3-fach über dem oberen Grenzbereich liegt, eine Testwiederholung unter optimalen Bedingungen erfolgen sollte (z. B. im Liegen und ohne vorangehendem Rauchen). Sind dann die Metanephrine und Normetanephrine im Normbereich, kann ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Bei noch immer (leicht) erhöhten Plasma Metanephrinen/Normetanephrinen sollte iel ein Clonidinhemmtest durchgeführt werden (alternativ empfehlen manche Autoren auch eine Kombination aus Chromogranin A und 24 h Harn Metanephrinen). Bei einem Clonidinhemmtest, welcher in liegender Position durchgeführt wird, erfolgt nach initialer Blutabnahme zur Bestimmung von Normetanephrin und Noradrenalin die orale Verabreichung von 300 µg Clonidin (300 µg pro 70 kg Körpergewicht; z. B. 2 Tabletten Catapresan® 0,15 mg), und nach weiteren 180 min im Liegen die nochmalige Bestimmung von Normetanephrin (sollte zum Ausgangswert über 40 % abfallen) und Noradrenalin (sollte über 50 % abfallen). Wenn jedoch schon bei einer einzigen Blutabnahme (selbst unter suboptimalen) Bedingungen (oder bei einer Bestimmung im angesäuerten 24 h Sammelharn) die Metanephrine und/oder Normetanephrine 3-fach oder mehr über dem oberen Grenzbereich liegen, kann man grundsätzlich die biochemische Diagnose eines Phäochromozytoms als gesichert ansehen, und es sollte eine weitere bildgebende Diagnostik erfolgen. Bei sehr großen (z. B. über 5 cm großen) oder bilateralen Phäochromozytomen sollte (zusätzlich zur initialen Bildgebung, welche iel ein CT war) eine ¹²³Jod-MIBG (*Metaiodbenzylguanidin*) Szintigraphie durchgeführt werden, um evtl. vorhandene Metastasen zu detektieren. Bei bereits vorbekannter Metastasierung (z. B. Metastasen bereits im CT erkennbar) wird initial ein ¹⁸F-FDG PET/CT als bevorzugte Bildgebung empfohlen. Malignität ist beim Phäochromozytom übrigens durch eine vorhandene Metastasierung definiert (ca. 10–17 % aller Phäochromozytome bzw. Parangangliome sind maligne).

Bei Diagnosestellung eines Phäochromozytoms sollte auch immer eine genetische Testung erwogen (angeboten) werden, da auch ca. jeder 3. Patient bzw. Patientin eine genetische Mutation mit Prädisposition für ein Phäochromozytom aufweist (z. B. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; Neurofibromatose Typ 1; von-Hippel-Lindau-Syndrom; etc). Es wird dabei je nach vorliegenden Befunden (z. B. je nach Lokalisation, Vorhandensein von Metastasen, Dominanz von entweder Norametanpherin oder Metanephrin, Klinik eines Syndroms etc.) eine sequentielle genetische Testung durchgeführt (siehe dazu auch Referenz [22]).

Hypercortisolismus Abklärung

Das klassische Cushing Syndrom hatte noch 1952, als es noch keine effektive Therapie gab, eine sehr hohe Mortalität, denn das mediane Überleben lag damals bei 4,6 Jahren. Auch heute hat das aktive Cushing Syndrom noch immer eine deutlich erhöhte Mortalität, welche 1,7- bis 4,8-fach über derjenigen der Allgemeinbevölkerung liegt. Die häufigsten Todesursachen bei Cushing PatientInnen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, venöse Thrombosen (Thrombembolien) und Infektionen.

Bei der Abklärung auf einen Hypercortisolismus (Cushing Syndrom) wird grundsätzlich bei jedem Patienten/jeder Patientin mit einem Nebennieren-Inzidentalom ein 1 mg Dexamethasonhemmtest empfohlen [8–11, 13, 15–17, 25]. Dabei wird 1 mg Dexamethason (Fortecortin®) zwischen 23:00 und 24:00 Uhr verabreicht und am nächsten Morgen zwischen 8:00 und 9:00 Uhr das Serum-Cortisol bestimmt, um zu evaluieren, ob das Cortisol entsprechend supprimierbar ist. Bzgl. des cut-offs gibt es in der Literatur inkonsistente Angaben mit Werten von 1,8 µg/dL (18 ng/mL, 50 nmol/L) bis 5 µg/dL (50 ng/mL, 138 nmol/L). Viele Experten empfehlen, im Gegensatz zu den Endocrine Society Guidelines für Hypertcortisolismus [25], bei Nebennieren-Inzidentalom PatientInnen einen cut-off von 5 µg/dL (50 ng/mL, 138 nmol/L), da bei Nebennieren-Inzidentalom auch jeder (!) getestet wird, d. h. auch PatientInnen ohne sonstigen klinischen Hinweis auf Hypercortisolismus (Anmerkung: Ansonsten Hypercortisolismus Abklärung nur bei begründetem klinischen Verdacht!). Ein dbzgl. pragmatisches Vorgehen für Patienten mit Nebenniereninzidentalom wurde von der European Society of Endocrinology empfohlen [13]: bei einem Cortisol nach 1 mg Dexamethason von kleiner 1,8 µg/dL (18 ng/mL, 50 nmol/L) kann

Bei Phäochromozytom immer eine genetische Testung erwägen bzw. anbieten.

Cushing Syndrom hat eine deutlich erhöhte Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen/Thrombembolien und Infektionen.

Zur Hypercortisolismus Abklärung wird der 1 mg Dexamethasonhemmtest empfohlen.

man einen Hypercortisolismus ausschließen, Werten von 1,8 µg/dL (18 ng/mL, 50 nmol/L) bis 5 µg/dL (50 ng/mL, 138 nmol/L) werden als „mögliche autonome Cortisol Sekretion“ eingestuft, und Cortisolwerte über 5 µg/dL (50 ng/mL, 138 nmol/L) als positiver Test und somit als „autonome Cortisol Sekretion“ bezeichnet [11, 13, 26, 27].

Zur endgültigen Diagnosestellung eines Hypercortisolismus werden aber grundsätzlich 2 positive Testergebnisse gefordert, sodass bei positivem Dexamethasonhemmtest ein 2. Test zur Bestätigung erfolgen sollte. Dabei kommt z. B. das mitternächtliche Speichelcortisol (cave: dieser Test nur zur Bestätigung, aber nicht als Screeningtest bei Nebennieren-Inzidentalom empfohlen; cut-off 0,145 µg/dL [1,45 ng/mL, 4 nmol/L]; zumindest 2 Messungen empfohlen), das freie Cortisol im 24 h Sammelharn (cut-off ist der jeweilige obere Referenzbereich des assays; zumindest 2 Messungen empfohlen), oder der 48 h (2 mg/Tag) Dexamethasonhemmtest (beginnend um 9:00 Uhr alle 6 h 0,5 mg Dexamethason verabreichen; cut-off für Cortisol nach 48 h: 1,8 µg/dL (18 ng/mL, 50 nmol/L)) in Frage. Bezüglich einer detaillierteren Beschreibung der Hypertcortisolismus Abklärung und der diesbezüglich zu berücksichtigenden Einflussfaktoren (Cave: z. B. Stress oder akute Erkrankungen erhöhen das Cortisol und können zu falsch positiven Ergebnissen führen) verweise ich auf die entsprechenden Richtlinien [25, 28]. Es sollte jedoch zumindest angemerkt werden, dass diverse Medikamente einen Einfluss auf das Cortisol haben könnten und z. B. bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva durch Erhöhung des CBG das Cortisol im Serum regelmäßig erhöht ist (Anmerkung: hierbei ist dann vor allem die Bestimmung des freien und nicht an CBG gebundenen Cortisols im 24 h Sammelharn hilfreich). Bei bestätigtem Hypercortisolismus (2 positive Tests) sollte dann (spätestens) auch das Plasma ACTH bestimmt werden, um die Genese des Hypercortisolismus zu verifizieren, da beim adrenalen Hypercortisolismus das ACTH erwartungsgemäß niedrig/supprimiert ist.

Ein biochemisch verifizierter Hypercortisolismus ist aber nicht einem klassischen Cushing Syndrom, welches in der Mehrzahl der Fälle durch ein ACTH sezernierendes Hypophysenadenom bedingt ist, gleichzusetzen. Die „Cushing Klinik“, die durch ein ACTH sezernierendes Hypophysenadenom und (in oft noch viel stärkerem Ausmaß) durch ein ektopes Cushing Syndrom bei z. B. kleinzelligem Bronchialkarzinom bedingt ist, ist oft wesentlich stärker und v. a. spezifischer als bei PatientInnen mit Nebennieren-Inzidentalomen und biochemischem Hypercortisolismus ausgeprägt. Daher wird häufig der Begriff des sogenannten „subklinischen Cushing Syndroms“ für PatientInnen verwendet, die bei Nebennieren-Inzidentalom zwar einen biochemisch verifizierten Hypercortisolismus aufweisen, aber keine klassischen und v. a. spezifischen Zeichen eines Hypercortisolismus haben (z. B. Faziale Plethora [Rötung], Neigung zu Blutergüssen/Hautblutungen, proximale Myopathie, Striae, wenn über 1 cm breit und livide/rötlich). Hier spielt somit auch die klinische Beurteilung des Patienten bzw. der Patientin eine wichtige Rolle, um ein subklinisches und klassisches Cushing Syndrom zu differenzieren.

Primärer Hyperaldosteronismus Abklärung

Die klinische Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus liegt v. a. darin, dass PatientInnen mit dieser Erkrankung, im Vergleich zu PatientInnen mit essentiellen arteriellen Hypertonus, ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläre Risiko haben, wobei dies auch durch Blutdruck unabhängige Effekte eines Aldosteron Exzesses bedingt ist. Daher werden in den Leitlinien über den primären Hyperaldosteronismus auch relativ weit gefasste Indikationen zur diesbezüglichen Abklärung empfohlen (■ Tab. 4; [29]). Bei der Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus wird die Bestimmung von Plasma Aldosteron und Renin mit Berechnung des Aldosteron zu Renin Quotienten empfohlen [29]. Ist dieser Aldosteron zu Renin Quotient im Normbereich, kann ein primärer Hyperaldosteronismus ausgeschlossen werden. Die cut-off Werte für den Aldosteron zu Renin Quotienten sind abhängig von der Labormethodik und den angegebenen Konzentrationseinheiten, wobei die am häufigsten verwendeten cut-offs (in Klammer werden die Konzentrationseinheiten für die Errechnung des Quotienten angegeben) die folgenden sind: 3,7 (bei Aldosteron in ng/dL und Renin in mU/Liter), 5,7 (bei Aldosteron in ng/dL und Renin in ng/Liter), 91 (bei Aldosteron in pmol/Liter und Renin in mU/Liter) und 144 (bei Aldosteron in pmol/Liter und Renin in ng/Liter) (Anmerkung: Auch die absolute Höhe des Aldosteronwertes wird von manchen Autoren berücksichtigt und so wird teilweise ein Mindestwert von Aldosteron von 6–15 ng/dL [170 bis 420 pmol/L] für einen pathologisch erhöhten Aldosteron zu Renin Quo-

Zur Diagnosestellung eines Hypercortisolismus werden grundsätzlich 2 positive Testergebnisse gefordert.

Oft besteht eine massiv ausgeprägte Symptomatik bei einem ektopen Cushing Syndrom.

Zur Diagnostik den Aldosteron zu Renin Quotienten bestimmen.

Tab. 4 Indikationen zur Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus

Blutdruck über 150/100 mm Hg bei drei Messungen an unterschiedlichen Tagen
Resistenter arterieller Hypertonus mit Blutdruck über 140/90 mm Hg trotz Therapie mit 3 antihypertensiven Medikamenten (inklusive eines Diuretikums)
Kontrollierter arterieller Hypertonus (Blutdruck <140/90 mm Hg) mit jedoch vier oder mehr antihypertensiven Medikamenten
Arterieller Hypertonus mit spontaner oder Diuretika induzierter Hypokaliämie
Arterieller Hypertonus bei Nebennieren-Inzidentalom
Arterieller Hypertonus bei Schlaf Apnoe Syndrom
Arterieller Hypertonus und Familienanamnese eines in jungen Jahren (<40 Jahre) aufgetretenen arteriellen Hypertonus oder cerebrovaskulären Ereignisses
Alle hypertensiven erstgradig Verwandten eines Angehörigen mit primärem Hyperaldosteronismus

tienten gefordert). Ist dieser Quotient im Normbereich, kann ein primärer Hyperaldosteronismus ausgeschlossen werden, und es müssen in der Regel keine weiteren Kontrollen des Aldosteron zu Renin Quotienten erfolgen.

Bei erhöhtem Aldosteron zu Renin Quotienten muss zur Diagnosesicherung ein sogenannter Bestätigungstest angeschlossen werden, bei dem evaluiert wird, ob sich die Aldosteron Sekretion durch Einflussfaktoren wie z. B. Kochsalzbelastung ausreichend beeinflussen lässt. Hierbei stehen grundsätzlich 4 Bestätigungsteste zur Auswahl: i. v. Kochsalzbelastungstest, oraler Kochsalzbelastungstest, Fludrocortison Suppressionstest und Captopril Test. Diese Tests werden als gleichwertig angesehen, wobei sich in der Praxis v. a. der i. v. Kochsalzbelastungstest etabliert hat. Bei diesem Test werden 2 Liter physiologische Kochsalzlösung über 4 h infundiert und danach das Plasma Aldosteron bestimmt, um zu evaluieren, ob die Kochsalzbelastung das Aldosteron auch ausreichend supprimiert. Ein Aldosteronwert nach Kochsalzbelastung <5 ng/dL (140 pmol/Liter) schließt einen primären Hyperaldosteronismus aus, wobei ein Wert von >10 ng/dL (280 pmol/Liter) einen primären Hyperaldosteronismus bestätigt und ein Wert von 5 bis 10 ng/dL (140 bis 280 nmol/Liter) einen „Graubereich“ darstellt (cave: unterschiedliche assays bzw. Labormethodik berücksichtigen!). Manche Autoren empfehlen auch eine Cortisolbestimmung zu Beginn und am Ende des Kochsalzbelastungstestes, um zu evaluieren, ob nicht eine Stressbelastung (reflektiert durch ein im Vergleich zum Ausgangswert deutlich höheres Cortisol am Testende; cave: z. B. volle Blase) durch einen ACTH getriggerten Aldosteronanstieg das Testergebnis beeinflusst hat. Bei PatientInnen mit eindeutiger Laborkonstellation, d. h. bei Hypokaliämie, unter das Detektionslimit supprimiertem Renin, und Plasma Aldosteron über 20 ng/dL (550 pmol/Liter) kann ausnahmsweise auf einen Bestätigungstest verzichtet werden.

Eine große Schwierigkeit bei der Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus liegt v. a. in den diversen Einflussfaktoren auf die Aldosteron und Renin Werte (z. B. Medikamente, Körperposition, Laboranalytik, etc.), und es würde eine exakte Beschreibung der gesamten Diagnostik und ihrer zu berücksichtigenden Einflussfaktoren den Rahmen dieses Artikels bei weitem übersteigen. Grundsätzlich sollte aber die Blutabnahme für die Aldosteron und Renin Bestimmung in der Früh nach 5–15 minütigem Sitzen und bei (zumindest annähernd) ausgeglichenem Kaliumhaushalt (cave: Hypokaliämie supprimiert Aldosteron Sekretion) erfolgen. MR-Blocker wie Spironolacton und Eplerenon (sowie auch die Diuretika Amilorid und Triamteren) sollten für zumindest 4 Wochen vor der Blutabnahme abgesetzt sein. Natürlich wäre es optimal, keine Antihypertensiva (mit potenziellem Einfluss auf Aldosteron und Renin) bei der Testung einzunehmen, aber aus Praktikabilitätsgründen wird in den Richtlinien empfohlen, dass andere Medikamente (wie z. B. Betablocker, die v. a. das Renin supprimieren, und ACE-Hemmer, die v. a. das Renin erhöhen) nicht notwendigerweise abgesetzt werden müssen. Dies kann aber manchmal bei unklarer Befundlage erforderlich sein, wobei man hierzu diese Medikamente (z. B. Beta-Blocker) für 2 Wochen pausieren sollte und bei Bedarf eine Umstellung auf z. B. Kalziumkanalblocker und/oder Alpha-Blocker vornimmt, die nur einen geringen Einfluss auf Aldosteron und Renin haben.

Sobald die biochemische Diagnose eines Hyperaldosteronismus bestätigt ist, beginnt die Subtypenabklärung des primären Hyperaldosteronismus (d. h. iel die Differenzierung zwischen einseitiger oder beidseitiger Aldosteronhypersekretion). Einzig bei jungen PatientInnen unter

Bei erhöhtem Aldosteron zu Renin Quotienten muss meistens ein Bestätigungstest angeschlossen werden, z. B. der i. v. Kochsalzbelastungstest.

Bei PatientInnen mit eindeutiger Laborkonstellation kann ausnahmsweise auf einen Bestätigungstest verzichtet werden.

Blutabnahme für Aldosteron und Renin in der Früh nach 5-15 minütigem Sitzen und ausgeglichenem Kaliumhaushalt empfohlen.

35 Jahren, spontaner Hypokaliämie, ausgeprägter Aldosteron-Erhöhung und unilateralem Nebennierentumor kann gleich eine operative Adrenalectomie geplant werden. Bei PatientInnen unter 20 Jahren mit einer Familienanamnese eines primären Hyperaldosteronismus oder Schlaganfall unter 40 Jahren, sollten genetische Untersuchungen im Hinblick auf hereditäre Hyperaldosteronismus Formen (z. B. familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1 oder 3) erfolgen. Bei allen anderen PatientInnen wird ein selektives Nebennierenvenensampling empfohlen, um zwischen einer unilateralen und bilateralen Aldosteronhypersekretion zu differenzieren, denn es gibt eine hohe Prävalenz endokrin inaktiver Nebennierenadenome, die v. a. mit dem Alter zunimmt (cave: diese Untersuchung benötigt ausreichende Erfahrung bzw. entsprechende Fallzahlen!). Es gibt verschiedene Protokolle für diese Untersuchung, aber sie wird bevorzugt unter einer kontinuierlichen Cosyntropin (ACTH) Infusion (50 µg Cosyntropin pro Stunde beginnende 30 min vor dem Eingriff) durchgeführt. Ziel dieser Infusion ist es, v. a. eine kontinuierliche (und nicht fluktuierende) Aldosteronsekretion zu bewirken und auch die Cortisolsekretion aus den Nebennieren, zur Evaluierung einer erfolgreichen Nebennierenvenenkatheterisierung, zu stimulieren. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird Blut aus beiden Nebennierenvenen (Cave: v. a. die rechte Nebennierenvene, welche direkt in die Vena cava inferior mündet, ist manchmal schwer zu katheterisieren) und aus einer peripheren Vene (z. B. cubital oder iliacal) abgenommen, um Cortisol und Aldosteron zu bestimmen. Eine erfolgreiche Nebennierenvenenkatheterisierung besteht bei einem Cortisol Quotienten der adrenalen zu peripheren Vene von über 5 zu 1, wobei hier die Verwendung von rapid assays zur intraprozeduralen Cortisol Messung die Rate von erfolgreichen Katheterisierungen erhöhen kann. Bzgl. der Messwerte in den Nebennierenvenen werden hier aufgrund von Verdünnungseffekten nicht die Aldosteronwerte beider Seiten ins Verhältnis gesetzt, sondern die Aldosteron zu Cortisol Quotienten beider Seiten, da durch die Verwendung von „Cortisol korrigierten Werten“ Verdünnungseffekte durch Zuflüssen aus anderen nicht adrenalen Gefäßen berücksichtigt werden. Ein Verhältnis der Aldosteron zu Cortisol Quotienten beider Nebennierenvenen von mindestens 4:1 zeigt eine Lateralisierung an, während ein Quotient von kleiner 3:1 eine unilaterale Aldosteronhypersekretion ausschließt und ein Quotient von 3:1 bis 4:1 einen Graubereich darstellt (cave: es werden andere cut-off Werte empfohlen, falls Cosyntropin nicht verwendet wird). Die Feststellung einer Lateralisierung hat natürlich eine große Bedeutung für die Therapieplanung (nur PatientInnen mit Lateralisierung können operativ behandelt werden), wobei eine solche Untersuchung nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden soll und voraussetzt bzw. nur Sinn macht, wenn der Patient oder die Patientin auch eine Operation nicht a priori ablehnt bzw. dafür operationstauglich ist. Es sei auch noch angemerkt, dass Aldosteron (genauso wie Cortisol) produzierende Karzinome eine Rarität darstellen und fast immer über 4 cm groß sind, mit einer oft schon malignitätsverdächtigen Morphologie. Zudem gibt es auch die seltene Entität eines Aldosteron plus Cortisol sezernierenden Adenoms.

Therapie des Nebennieren-Inzidentaloms

Bei hormonell (endokrin) inaktiven Nebennieren-Inzidentalomen wird bei vorliegender Operationsindikation (aufgrund der Größe, des Wachstums oder der Morphologie) in erster Linie eine laparoskopische Adrenalectomie empfohlen, wobei in Ausnahmefällen (z. B. >10 cm großes Inzidentalom oder malignitätsverdächtiges, lokal invasives Inzidentalom) auch eine offene Adrenalectomie indiziert sein kann [11]. Eine spezielle präoperative und postoperative endokrinologische Behandlung (z. B. perioperative Glukokortikoids substitution) ist bei einseitiger Adrenalectomie eines endokrin inaktiven Nebennieren-Inzidentaloms, bei ansonsten unauffälligen Befunden, nicht notwendig [30]. Manche Autoren empfehlen jedoch eine endokrinologische Kontrolle ca. 1–2 Monate nach der Operation, um anhand von Klinik und Labor eine Evaluierung auf einen möglicherweise vorhandenen Glukokortikoids substituitionsbedarf durchzuführen [11]. Diesbezüglich wird in manchen (wenigen) Zentren auch bei endokrinologisch inaktiven Inzidentalomen nach einer unilateralen Adrenalectomie eine niedrig dosierte Glukokortikoids substitution bis zur ersten endokrinologischen Kontrolle verordnet [11, 31].

Nebennierenvenensampling zur Subtyppendifferenzierung empfohlen.

Ein Verhältnis der Aldosteron zu Cortisol Quotienten beider Nebennierenvenen von mindestens 4:1 zeigt eine Lateralisierung an.

In erster Linie wird die laparoskopische Adrenalectomie empfohlen.

Eine perioperative Glukokortikoidtherapie ist bei einseitiger Adrenalectomie eines endokrin inaktiven Nebennieren-Inzidentaloms nicht indiziert.

Phäochromozytom Therapie

Bei Diagnose eines nicht metastasierten Phäochromozytoms wird grundsätzlich eine minimal invasive laparoskopische oder retroperitoneoskopische komplette Adrenalektomie empfohlen, wobei bei großen Tumoren (z. B. über 6 cm) auch eine offene Operation erfolgen sollte. Bei bestimmten Konstellationen (z. B. hereditäre Phäochromozytome, kleine Tumore bei bereits kontralateraler kompletter Adrenalektomie) sollte eine partielle Adrenalektomie erfolgen, um eine Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden. Ca. ein Drittel bis die Hälfte einer Nebenniere ist in etwa notwendig für eine suffiziente Nebennierenfunktion. Präoperativ muss unbedingt eine zumindest 7- (10) bis 14-tägige Therapie mit einem Alphablocker erfolgen. Hierbei wird vor allem Phenoxybenzamin (Dibenzyran®) eingesetzt, das mit einer üblichen Startdosis von 10 mg 1-0-1 tgl. eingeleitet werden sollte (Alternative wäre z. B. Doxazosin [Supressin®] beginnend mit 2 mg/Tag). Phenoxybenzamin sollte dann je nach Klinik/Blutdruck auf eine Zieldosis von 1 mg/kg/Tag präoperativ hinauf titriert werden (z. B. Steigerung um ca. 10 mg/Tag; Cave: auf orthostatische Dysregulation achten). Ziel ist es dabei, den Blutdruck und die Herzfrequenz präoperativ zu normalisieren, wobei begleitend auch auf eine ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr geachtet werden sollte, da oft ein vasokonstriktiv bedingtes Volumsdefizit vorherrscht, welches nach Therapie zu einer Hypotension führen kann. Falls die Alpha-Blocker Therapie nicht ausreichend ist, werden zusätzlich Kalziumkanal-Blocker empfohlen (z. B. Amlodipin). Eine Beta-Blocker Therapie kann zur Tachykardie-Kontrolle indiziert sein, sollte aber erst nach ausreichender Alpha-Blocker Therapie eingeleitet werden, da ansonsten paradoxe Blutdruckanstiege induziert werden könnten (cave: überwiegende Vasokonstriktion aufgrund zu geringer Alpha-Blockade). Postoperativ sollte v. a. in den ersten 24 bis 48 h eine regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker (cave: Hypoglykämierisiko) erfolgen, wobei v. a. die postoperative Hypotonie sehr gut auf Volumsgabe anspricht. Ca. 2–4 Wochen nach der Adrenalektomie sollte eine follow-up Untersuchung erfolgen, um die erfolgreiche Resektion des Phäochromozytoms auch biochemisch zu verifizieren (z. B. Bestimmung der Plasma Metanephrene). Danach sind lebenslang (zumindest) jährliche endokrinologische Kontrollen empfohlen. Bei bekannten Mutationen/Syndromen werden bei PhäochromozytompatientInnen aber teils „personalisierte“ Vorgehensweisen bzgl. Diagnostik, Therapie und follow-up des Phäochromozytoms empfohlen [22]. Bei malignem/metastasiertem Phäochromozytom ist primär die operative Therapie empfohlen; weitere Therapieoptionen sind auch eine ¹³¹Jod-MIBG sowie eine Chemotherapie (vorzugsweise im Rahmen einer klinischen Studie).

Hypercortisolismus (Cushing Syndrom) Therapie

Bei der Therapie eines adrenalen Hypercortisolismus wird natürlich bei klinisch deutlich ausgeprägtem Cushing Syndrom in erster Linie eine Adrenalektomie empfohlen.

Handelt es sich um einen Nebenniereninzidentalom Patienten mit „möglicher autonomer Cortisol Sekretion“, d. h. Patienten mit Cortisolwerten von 1,8 µg/dL (18 ng/mL, 50 nmol/L) bis 5 µg/dL (50 ng/mL, 138 nmol/L) nach 1 mg Dexamethason, ist die Indikation zur Nebennieren-Operation eine individuelle Entscheidung, d. h. eine risk benefit Abwägung einer Adrenalektomie versus konservative (watchful waiting) Strategie, wobei hier begleitend auch auf eine Optimierung des bei diesen PatientInnen oft erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils sowie auf eine eventuell vorhandene Osteoporose (mit ggf. auch schon vorhandenen Wirbelkörperfrakturen) zu achten ist [13]. Bei diesen Patienten mit „möglicher autonomer Cortisol Sekretion“ sollte eine Operation jedoch nur in seltenen Fällen und wenn, dann nur bei ausgeprägten Co-Morbiditäten welche möglicherweise in Zusammenhang mit einem Hypercortisolismus stehen (z. B. Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie und Osteoporose), erfolgen [13].

Bei Nebenniereninzidentalom Patienten mit „autonomer Cortisol Sekretion“, d. h. einem Serumcortisol grösser 5 µg/dL (50 ng/mL, 138 nmol/L) nach 1 mg Dexamethason, wird die Indikation zur Operation häufiger gestellt, jedoch muss ein solcher Patient nicht zwingend operiert werden wenn er keine Hypercortisolismus Co-Morbiditäten aufweist [13]. Bei Nebenniereninzidentalom PatientInnen mit Hypercortisolismus ist die Indikation zur Operation somit eine individuelle Entscheidung, wobei hier Alter, Ausmass des Cortisol Exzesses, allgemeiner Gesundheitszustand, Co-Morbiditäten und Patientenwunsch bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden soll-

Postoperativ in den ersten 24 bis 48 h unbedingt regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker.

Bei Nebenniereninzidentalom-PatientInnen mit Hypercortisolismus ist die Indikation zur Operation eine individuelle Entscheidung.

ten. Wenn bei Inzidentalom PatientInnen mit „möglicher autonomer Cortisol Sekretion“ oder „autonomer Cortisol Sekretion“ keine Operation durchgeführt wird, empfehlen sich jährliche Kontrollen für 2–4 Jahre [13]. Im Rahmen dieser Kontrollen sollte eine Evaluierung auf Hypercortisolismus assoziierte Co-Morbiditäten durchgeführt werden und bei dbzgl. Auffälligkeiten eine neuerliche hormonelle Abklärung auf Hypercortisolismus erfolgen.

Eine Glukokortikoidsubstitution während der Adrenalektomie ist gemäß mancher Autoren bei Hypercortisolismus/Cushing Syndrom nicht zwingend notwendig, obwohl in vielen Zentren (historisch gewachsen) intraoperativ/postoperativ z. B. 100 mg Hydrocortison i. v. verabreicht wird [13, 16, 28, 32, 33] (Anmerkung: generell sind auch bei Hypophysenoperationen Glukokortikoide intraoperativ in der Regel nicht zwingend notwendig, obwohl dies eine weit verbreitete Praxis ist). Am 1. postoperativen Tag sollte dann aber in der Früh unbedingt ein basaler Serum Cortisolwert (zur Evaluierung des operativen Erfolges bzw. der Nebennierenfunktion) bestimmt werden und dann muss (!) noch vor Eintreffen dieses Wertes in jedem Fall eine orale Glukokortikoidsubstitution begonnen werden [16]. Hierbei wird ganz klar Hydrocortison (Hydrocortone®) empfohlen, wobei es, mangels klinischer Studien, keine klaren bzw. sehr heterogene Dosierungsempfehlungen dafür gibt [16, 28]. Die tägliche Hydrocortisondosis reicht von ca. 20 bis 60 mg tgl. aufgeteilt auf 2 (bis 3) Tagesdosen, wobei manche Autoren auch eine Dosierung nach Körperoberfläche d. h. 10–12 mg/m²/Tag empfehlen [16, 28]. Es erscheint dabei plausibel, dass PatientInnen mit präoperative sehr ausgeprägtem Hypercortisolismus und/oder sehr hohem Körpergewicht/großer Körperoberfläche eher eine höhere Dosis benötigen als PatientInnen mit nur gering ausgeprägtem präoperativem Hypercortisolismus und/oder niedrigem Körpergewicht/geringer Körperoberfläche. Der pathophysiologische Grund für diese Glukokortikoidsubstitution liegt darin, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse bei einem adrenalen Hypercortisolismus supprimiert wird und teils sehr lange (in einer rezenten Meta-Analyse ca. 6 bis 11 Monate) braucht, um sich vollständig zu „erholen“ [34]. Trotz der laufenden Glukokortikoidsubstitution leiden viele PatientInnen mit Hypercortisolismus bzw. Cushing Syndrom nach der Adrenalektomie an einem „Glukokortikoid Entzugssyndrom“, obwohl sie physiologische und zum Teil supraphysiologische Dosen an Hydrocortison erhalten. Die dabei auftretenden Symptome sind z. B. Anorexie, Übelkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit, grippeähnliche Beschwerden mit Myalgien und Arthralgien, Lethargie und schuppige Haut. Die Pathophysiologie dieses „Glukokortikoid Entzugssyndroms“ ist unklar, und es kann das damit zusammenhängende Beschwerdebild auch nach vollständiger Erholung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse lange persistieren. Bei diesem Syndrom profitieren die PatientInnen bzgl. ihrer Beschwerden häufig von einer temporären Erhöhung der Hydrocortisondosis, aber es sollte natürlich im Rahmen der postoperativen Therapie ein iatrogenes Hypercortisolismus bzw. die damit zusammenhängenden Pathologien so gut wie möglich vermieden werden. Insgesamt stellt die postoperative Glukokortikoidsubstitutionstherapie bei Hypercortisolismus bzw. Cushing Syndrom eine sehr große Herausforderung in der Endokrinologie dar und benötigt in der Regel viel klinische Erfahrung. Wichtig ist es, die PatientInnen über das oft langwierige postoperative Procedere mit der Glukokortikoidsubstitutionstherapie plus Kontrollen sowie die damit häufig auftretenden Beschwerden im Sinne eines „Glukokortikoid Entzugssyndroms“ aufzuklären. Darüber hinaus ist natürlich auch zu beachten, dass PatientInnen mit Hypercortisolismus auch nicht selten andere Endokrinopathien wie z. B. Hypothyreose oder Hypogonadismus aufweisen.

Bezüglich der postoperativen Kontrollen, v. a. bzgl. der Verifizierung des Operationserfolges verweise ich auf die entspr. Fachliteratur [25, 28, 34]. Es sollte aber im Hinblick auf die Nebennierenfunktion ca. 1–3 Monate nach der einseitigen Adrenalektomie eine endokrinologische Evaluierung mit Testung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse erfolgen. Dafür sollte idealerweise die letzte Hydrocortisonaufnahme 24 h zurückliegen (d. h. z. B. letzte Einnahme am Morgen des Vortages). Bei dieser Kontrolle sollte zumindest das morgendliche Serumcortisol bestimmt werden, wobei ein Wert von kleiner 5 µg/dL (50 ng/mL bzw. 138 nmol/L) noch eine weitere Substitutionsbedürftigkeit anzeigt, mit weiteren Kontrollen ca. alle 3 Monate. Ist das basale Cortisol über 18 µg/dL (180 ng/mL bzw. 500 nmol/L) gelegen (cave: unbedingt sicher gehen, dass Hydrocortison nicht vor der Blutabnahme eingenommen wurde), ist von einer funktionierenden Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse auszugehen und Hydrocortison kann (iel ausschleichend) abgesetzt werden (cave: Dosisreduzierungen sollten v. a. bei PatientInnen mit präoperative ausgeprägtem Hypercortisolismus äußerst behutsam, d. h. in kleinen Schritten vor-

Am 1. postoperativen Tag sollte ein morgendlicher Cortisolwert bestimmt werden und dann in jedem Fall eine Glukokortikoidtherapie eingeleitet werden.

Postoperativ benötigt die Hypothalamus-Hypophysen Nebennieren Achse ca. 6 bis 11 Monate, um sich vollständig zu „erholen“.

Zur funktionellen Testung kann im follow-up, bei nicht eindeutigen Cortisolwerten, ein ACTH Test oder Insulin-Hypoglykämie Test erfolgen.

genommen werden, um ein „Glukokortikoidentzugssyndrom“ zu vermeiden). Bei PatientInnen mit basalen Cortisolwerten von 5 µg/dL (50 ng/mL bzw. 138 nmol/L) (manche Autoren bevorzugen hier als unteren Grenzwert 7,4 µg/dL [74 ng/mL bzw. 200 nmol/L]) bis 18 µg/dL (180 ng/mL bzw. 500 nmol/L) sollte eine funktionelle Testung mittels ACTH Stimulationstest oder Insulin-Hypoglykämie Test (Goldstandard Test) erfolgen, wobei die meisten Autoren primär den einfacheren und besser verträglichen ACTH Stimulationstest bevorzugen und erst bei dann unklaren Befunden einen Insulin Hypoglykämie Test empfehlen (durch diese Stimulationen sollte das Cortisol auf über 18 µg/dL [180 ng/mL bzw. 500 nmol/L], und zusätzlich beim Insulin-Hypoglykämie Test das ACTH auf über 150 pg/ml [33 pmol/l], ansteigen, um von einer funktionierenden Hormon Achse auszugehen). Der Insulin-Hypoglykämie Test hat, im Vergleich zum ACTH Test (welcher „nur“ die Cortisolproduktion in der Nebenniere testet), den Vorteil, dass damit die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse evaluiert wird. Bei diesem Test wird unter gutem Monitoring, Insulin in einer Dosis von 0,1 bis 0,15 Einheiten/kg i. v. injiziert und dann nach 15, 30, 60, 90 und 120 min Blut abgenommen (gemessen wird dabei Glukose, ACTH und Cortisol, sowie wahlweise auch das Wachstumshormon). Ziel ist es, dabei eine Hypoglykämie mit einem Glukosewert kleiner 40 mg/dL (2,2 mmol/L) zu erreichen mit begleitend klinischer Hypoglykämiesymptomatik (Anmerkung: dieser Test für die PatientInnen belastend aufgrund der Hypoglykämiesymptomatik).

Da gerade in der Klinik sehr häufig PatientInnen wegen anderer Indikationen mit Glukokortikoiden behandelt werden, möchte ich hierzu ein paar kleine Anmerkungen anführen [34–37]. Im Allgemeinen kommt es bei einer Glukokortikoidverabreichung unter 2 bis 3 Wochen zu keiner klinisch relevanten Nebenniereninsuffizienz, sodass Glukokortikoide bei solch kurzen Therapien sofort ohne Gefahr einer Nebenniereninsuffizienz abgesetzt werden können. Bei länger dauernden Glukokortikoidtherapie führen Dosen von 5 mg Prednisolonäquivalent (z. B. 20 mg Hydrocortison, 0,5 mg Dexamethason, 4 mg Methylprednisolon oder Triamcinolon) pro Tag oder weniger in der Regel zu keiner klinisch relevanten Nebenniereninsuffizienz, bei Dosen von mehr als 5 bis ca. 15 (bis 20) mg ist es variable, und bei höheren Dosen tritt praktisch immer eine Nebenniereninsuffizienz nach längerer Therapie auf (siehe [Tab. 5](#) für eine Übersicht über die Charakteristika verschiedener Glukokortikoide). Dabei wird zuerst das CRH und dann das ACTH supprimiert, wonach es in weiterer Folge auch zu einer Atrophie der zona fasciculata der Nebennierenrinde kommt. Bei „Erholung“ dieser Hormonachse steigt zuerst das CRH, dann das ACTH und erst dann (nach einer passageren Phase mit teils erhöhtem ACTH) erholt sich die Nebennierenrindenfunktion. Wenn man nun, vorausgesetzt die Grunderkrankung lässt es zu, eine länger dauernde Glukokortikoidtherapie ausschleichen möchte, kann man die Prednisolondosis z. B. wie folgt reduzieren: bei Prednisolondosen über 20 mg tgl. alle 1–2 Wochen um 5–10 mg reduzieren, bei Prednisolondosen ≤10 bis 20 mg tgl. um 2,5 mg alle 1–2 Wochen reduzieren, und bei einer Dosis unter 10 mg tgl. um ca. 1 bis 1,25 mg alle 1–2 Wochen (dies ist nur ein exemplarisch-empirisches Schema, welches das Grundprinzip verdeutlichen soll; sicher sind auch andere Schemata möglich, wie z. B. Reduktion um 2,5 mg Prednisolon[-äquivalent] alle 3–4 Tagen). Hat man eine Prednisolondosis von 5 mg erreicht, kann weiter um 0,5 bis 1 mg alle 2 (bis 4) Wochen reduziert werden, wobei vielerorts empfohlen wird, Prednisolon 5 mg auf Hydrocortison 15 mg morgens und 5 mg nachmittags umzustellen, da Hydrocortison eine kürzere Halbwertszeit hat, und insgesamt günstiger für die Erholung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist. Diese Hydrocortisondosis kann dann um 2,5 (bis 5) mg alle 1–2 Wochen reduziert werden, bis nur noch Hydrocortone 10 mg morgens eingenommen wird. Mit dieser Dosis kann dann eine Testung der Nebennierenfunktion (wie oben beschrieben) erfolgen. Falls diese Tests eine Nebenniereninsuffizienz ausschließen, kann abgesetzt werden, ansonsten kann eine erneute Testung alle 4–6 Wochen erfolgen. Grundsätzlich sollte aber angemerkt werden, dass die Studienlage zum Ausschleichen einer Glukokortikoidtherapie relativ limitiert ist, und man muss dabei natürlich immer beachten, ob es die Grunderkrankung zulässt und/oder ob sich nicht ein Glukokortikoidentzugssyndrom entwickelt.

Primärer Hyperaldosteronismus Therapie

Bei der Therapie des primären Hyperaldosteronismus wird für PatientInnen mit einseitiger Aldosteron Hypersekretion die unilaterale, iel laparoskopische, Adrenalektomie empfohlen. Für

Tab. 5 Charakteristika verschiedener Glukokortikoide

Name	Handelsname (Beispiele)	Biologische Halbwertszeit	Relative antiinflammatorische Wirkung	Physiologische Substitutionsdosis in mg
Hydrocortison	Hydrocortone®, Solu-Cortef®, Hydrocortison®	8–12 h	1	20
Cortisonacetat	–		0,8	25
Prednison	Lodotra®	18–36 h	4	5
Prednisolon	Aprednisolon®, Soludacortin®, Prednisolut®, Prednisolon®		4	5
Methylprednisolon	Urbason®		5	4
Triamcinolon	Volon®		5	4
Dexamethason	Fortecortin®	36–54 h	25–50	0,5

Adaptiert von [36]

PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus, die eine beidseitige Aldosteron Hypersekretion haben oder die keine weitere Abklärung (z. B. kein Nebennierenvenensampling) bzw. eine ggf. indizierte Operation ablehnen, oder bei denen dies aus medizinischen Gründen nicht durchführbar ist, sollen medikamentös mit MR-Blockern, d. h. primär mit Spironolacton (Startdosis 12,5 bis 25 mg/Tag; ggf. schrittweise Steigerung bis 100 mg/Tag als Dauertherapie) oder alternativ mit Eplerenon (Inspra®; Startdosis 25 mg zweimal tgl.), behandelt werden. Potenzielle Nebenwirkungen dieser Therapie sind neben der Hyperkaliämie v. a. die Gynäkomastie sowie Menstruationsstörungen bei prämenopausalen Frauen, bei denen unter dieser Therapie auch unbedingt eine Kontrazeption empfohlen ist. Obwohl hier in den Richtlinien die operative Therapie gegenüber der medikamentösen Behandlung empfohlen wird, sollte doch angemerkt werden, dass auch für PatientInnen mit einseitiger Aldosteron Hypersekretion mit iel. Aldosteron produzierendem Adenom (=Conn Syndrom[38]), die Überlegenheit der Operation verglichen mit der MR Blockertherapie noch nicht eindeutig nachgewiesen wurde. Zudem sollte erwähnt werden, dass eine MR Blockertherapie gemäss der ESC Guidelines auch als 3.- oder 4.-Linien Therapie für PatientInnen mit arteriellem Hypertonus verwendet werden kann [39]. Bzgl. des perioperativen Prozederes bei Adrenalectomie von PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus sollte präoperativ eine MR-Blockertherapie eingeleitet werden, da dies neben einer verbesserten Blutdruckkontrolle sowie Verbesserung einer evtl. vorhandenen Hypokaliämie auch das Risiko eines postoperativen Hypoaldosteronismus reduzieren soll. Nach der Adrenalectomie sollte dann am ersten postoperativen Tag diese Therapie sowie eine ggf. laufende Kaliumsubstitution abgesetzt werden, und es sollte eine postoperative Kontrolle von Aldosteron und Renin erfolgen, um einerseits den Operationserfolg zu verifizieren und auch um einen evtl. vorhandenen Hypoaldosteronismus zu detektieren, der klinisch v. a. durch eine Hyperkaliämie und Hypotension charakterisiert ist, und in seltenen Fällen auch eine Fludrokortison Substitution erfordert [40].

Bzgl. weiterführender Lehrbücher verweise ich auf die folgenden Referenzen [41–44].

Weblinks

- Nebenniereninsuffizienz (Referenz 1): <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2015-1710>
- Nebenniereninzidentalom (Referenz 13): <http://www.eje-online.org/content/175/2/G1.long>
- Phäochromozytom (Referenz 21): <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2014-1498>

Bei beidseitiger Aldosteronhypersekretion wird eine MR Blockertherapie mit Spironolacton oder Eplerenon empfohlen.

Auch vor einer geplanten Adrenalectomie sollte eine MR Blockertherapie eingeleitet werden.

Korrespondenzadresse

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. S. Pilz, PhD

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
stefan.pilz@chello.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt. S. Pilz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364–89.
- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383:2152–67.
- Quinkler M. Morbus Addison. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2012;107:454–9.
- Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Therapy of endocrine disease: perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:R165–R175.
- Nilsson AG, Marelli C, Fitts D, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J, Lennernäs H, Skrtic S, Johannsson G. Prospective evaluation of long-term safety of dual-release hydrocortisone replacement administered once daily in patients with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:369–77.
- Rousseau E, Joubert M, Trzepla G, Parienti JJ, Freret T, Vanthuygem MC, Desaillood R, Lefebvre H, Coquerel A, Reznik Y, PHAD Study Group. Usefulness of time-point serum cortisol and ACTH measurements for the adjustment of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. *PLOS ONE.* 2015;10(8):e0135975.
- Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:497–502.
- Fischer E, Beuschlein F. Incidentaloma and subclinical disorders of the adrenal gland. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138:375–80.
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601–10.
- Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:335–54.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851–70.
- Willatt J, Chong S, Ruma JA, Kuriakose J. Incidental adrenal nodules and masses: the imaging approach. *Int J Endocrinol.* 2015;. doi:10.1155/2015/410185.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:G1–G34.
- Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, Sahdev A, Guest P, Fassnacht M, Deeks JJ, Arlt W. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:R51–R64.
- Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol.* 2009;161:513–27.
- Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2004–15.
- Niemann LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4106–13.
- Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, Knezevic N, Solak M, Gardijan B, Kralik M, Poljicanin T, Skoric-Polovina T, Kastelan Z. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol.* 2015;173:275–82.
- Loh HH, Yee A, Loh HS, Sukor N, Kamaruddin NA. The natural progression and outcomes of adrenal incidentaloma: a systematic review and meta-analysis. *Minervae Endocrinol.* 2015;. Epub ahead of print.
- Vierhapper H, Nowotny, Mostbeck G, Waldhäusl W. Effect of suramin in a patient with adrenocortical carcinoma. *Lancet.* 1989;1:1207–8.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Manelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665–75.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–42.
- Raber W, Raffsberg W, Bischof M, Scheuba C, Niederle B, Gasic S, Waldhäusl W, Roden M. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med.* 2000;160:2957–63.
- Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem.* 2014;60:1486–99.

25. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526–40.
26. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Sex-specific differences in cortisol production rates in humans. *Metabolism.* 1998;47:974–6.
27. Vierhapper H, Heinze G, Gessl A, Exner M. Adrenocortical tumors: prevalence of impaired glucose tolerance and „Paradoxical Rise“ of cortisol during an oral glucose tolerance test. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111:415–20.
28. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807–31.
29. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889–916.
30. Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg.* 2006;141:771–4.
31. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Carnevale V, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Chiadini I. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010;162:91–9.
32. Regan J, Watson J. Selective use of peri-operative steroids in pituitary tumor surgery: escape from dogma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:30.
33. Tohti M, Li J, Zhou Y, Hu Y, Yu Z, Ma C. Is peri-operative steroid replacement therapy necessary for the pituitary adenomas treated with surgery? A systematic review and meta analysis. *PLOS ONE.* 2015;10:e0119621.
34. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2637–45.
35. Pavlicek V. Glukokortikoide richtig ausschleichen: warum, wann und wie? *Schweiz Med Forum.* 2014;14(401):398.
36. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA.* 1999;282:671–6.
37. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:751–78.
38. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med.* 1955;45:661–4.
39. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sireenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159–219.
40. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Musack T, Ladurner R, Hallfeldt K, Quinkler M, Reincke M. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3965–73.
41. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*, 13. Aufl. Rotterdam: Elsevier; 2015. ISBN 9780323297387.
42. Nawroth PP, Ziegler R. *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Berlin: Springer; 2001. ISBN 9783642629709.
43. Alolio B, Schulte HM. *Praktische Endokrinologie*. München: Urban & Fischer, Elsevier; 2010. ISBN 9783437246807.
44. Lehnert H. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Stuttgart: Thieme; 2014. ISBN 9783131295545.

DFP-Literaturstudium

Bitte beachten Sie:

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das Literaturstudium in der Wiener Klinische Wochenschrift Education Punkte für das DFP zu erwerben.

1. Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) werden Ihnen drei DFP-Fachpunkte für das Sonderfach Innere Medizin zuerkannt.

2. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an die Redaktion von Springer Medizin Wien (z. Hd. Susanna Hinterberger), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Postfach 11, Fax: 01 / 330 24 26.

3. Einsendeschluss: 30.06.2017

4. Internet: Sie haben die Möglichkeit, den Fragebogen unter www.SpringerMedizin.at/fortbildung/ herunterzuladen oder unter E-Learning auf der Website der Österreichischen Akademie der Ärzte www.meindfp.at auszufüllen.

DFP-Fragen

? Was ist die häufigste Ursache einer primären Nebenniereninsuffizienz?

- Tuberkulose
- Sepsis mit Nebenniereneinblutungen
- Autoimmunadrenatitis
- Adrenoleukodystrophie
- Metastasen

? In der Notaufnahme haben Sie einen Patienten mit Volumenmangel, Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Fieber, abdominalen Schmerzen sowie etwas Diarrhoe. Welche Maßnahmen setzen Sie?

- Stationäre Aufnahme, jedoch vorerst keine Therapie
- Weitere Abklärung und Therapie im Hinblick auf Gastroenteritis
- Sofortige Verabreichung von Hydrocortison 100 mg i.v. mit begleitend ausreichender Volumen- und Elektrolyt-/Glukose-Substitution mit, bei Möglichkeit, noch vor Hydrocortisonverabreichung, Abnahme von Serum/Plasma zur Bestimmung von Cortisol/ACTH
- Aufnahme auf Intensivstation mit unklarem Zustandsbild
- Für den nächsten Morgen ein endokrinologisches Konsil anfordern

? Ein Patient mit primärer Nebenniereninsuffizienz bekommt Fieber mit 38,5 Grad Celsius und Husten bei ansonsten klinisch stabilen Befunden. Seine Dauertherapie besteht aus Hydrocortone 20 mg $\frac{3}{4}$ Tablette am Morgen und $\frac{1}{4}$ Tablette am frühen Nachmittag und Astonin H 0,1 mg 1 Tablette morgens. Was empfehlen Sie dem Patienten?

- Therapie weiter wie bisher
- Reduktion der Hydrocortontherapie auf die Hälfte
- Verdoppelung der Hydrocortonedosis für ein paar Tage bzw. bis zur klinischen Besserung
- Umstellung von Hydrocortone auf Aprednison
- Absetzen von Astonin H, solange der Infekt andauert

? Bei einem Patienten mit einem Inzidentalom der rechten Nebenniere (Größe 1,5 cm) und arteriellem Hypertonus wollen Sie eine Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus durchführen. Welchen Laborwert bzw. welche Laborwerte bestimmen Sie?

- Aldosteron
- Renin
- Kalium
- Aldosteron und Renin
- Cortisol

? Bei einem Patienten mit einem Inzidentalom der rechten Nebenniere (Größe 1,5 cm) und arteriellem Hypertonus wollen Sie eine Abklärung auf ein Phäochromozytom durchführen. Welchen Laborwert bzw. welche Laborwerte bestimmen Sie?

- Adrenalin oder Noradrenalin im Plasma
- Chromogranin A
- Normetanephrin und Metanephrin im Plasma
- Clonidin Hemmtest
- Dopamin im 24 h Sammelharn

? Bei einer Patientin mit einem Inzidentalom der rechten Nebenniere (Größe 3,5 cm) zeigt sich in der CT-Verlaufskontrolle, im Vergleich zum Vorbefund aus dem letzten Jahr, indem die Erstdiagnose Inzidentalom gestellt wurde, keine signifikante Befundänderung. Bei den endokrinologischen Kontrollen waren alle Werte ohne pathologischen Befund. Wie ist Ihr weiteres Vorgehen?

- Terminvereinbarung für ein neuerliches Nebennieren-CT im nächsten Jahr
- Keine weitere Verlaufskontrolle
- Nächste CT-Kontrolle in 3 Jahren
- Da bisher noch kein MR durchgeführt wurde und dieses für die Beurteilung

der Nebennieren dem CT überlegen ist, ordne ich ein MR der Nebennieren an.

- PET/CT

? Eine Patient mit einer Nebenniereninsuffizienz und einer Dauertherapie, bestehend aus Aprednisolon 5 mg 1-0-0 und Astonin H 0,1 mg 1-0-0, berichtet über Lieferschwierigkeiten beim Astonin H. Welche Therapieumstellung wäre anzuraten?

- Aprednisolon weiter wie bisher und zusätzlich Spironolacton
- Keine Therapieadaptierung notwendig, da Astonin H ohne Bedenken für ein paar Wochen abgesetzt werden kann.
- Umstellung von Aprednisolon auf Hydrocortone mit erhöhter Dosis, z.B. Hydrocortone 20 mg 1-1/2-1/2, da Hydrocortone auch signifikante mineralokortikoide Wirkung hat
- Umstellung der Aprednisolontherapie auf Dexamethason
- Halbierung der Aprednisolondosis auf 2,5 mg tgl.

? Welche Symptome sind bei einem hypertensiven Patienten am charakteristischsten für ein Phäochromozytom?

- Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitationen
- Anfallsartige Blutdruckentgleisungen mit Flush Symptomatik
- Hypokaliämie
- Gewichtsverlust bei massive erhöhten Blutdruckwerten über 200/100 mm Hg
- Patienten mit arteriellem Hypertonus und Nierensteinen

? Bei welchem Patienten ist eine Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus *nicht* (zwingend) empfohlen?

- Arterieller Hypertonus mit spontaner oder Diuretika induzierter Hypokaliämie
- Resistenter arterieller Hypertonus
- Arterieller Hypertonus und Schlaf Apnoe Syndrom
- Blutdruck von über 150/100 mm Hg bei drei Messungen an verschiedenen Tagen
- Nebenniereninzidentalom bei einem normotensiven Patienten

? Bei einer Patientin wird ein Serumcortisolwert am Morgen abgenommen, der sich deutlich über dem Normbereich zeigt, d.h. bei 36 µg/dL (360 ng/mL bzw. 1000 nmol/L). Welche Aussage zur möglichen Erklärung dieses Wertes ist *falsch*?

- Die Patientin hat kurz davor eine Tablette Fortecortin (Dexamethason) 8 mg eingenommen.
- Die Patientin hat eine massive Pneumonie.
- Die Patientin nimmt die „Pille“ ein, was sehr häufig mit erhöhten Serumcortisolwerten einhergeht, da auch das CBG unter Pilleneinnahme erhöht ist.
- Die Patientin hat einen Morbus Cushing.
- Es handelt sich um eine Patientin auf der Intensivstation, wo die Cortisolwerte durch verschiedene Stresssituationen häufig erhöht sind.