

# **(Primäre) Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter**

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.**

in Zusammenarbeit mit: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V.

**AWMF-Register-Nummer Nr. 174 - 011**

**Klasse: S1**

**Version 1.0 (März 2020)**

---

## **Impressum**

### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

### **Federführende Fachgesellschaft**

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

### **Kontakt**

Geschäftsstelle der DGKED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin

<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: [w.seel@dgked.de](mailto:w.seel@dgked.de)



## Inhaltsverzeichnis

<b>Definition und Epidemiologie.....</b>	<b>3</b>
<b>Symptomatik .....</b>	<b>3</b>
<b>Ursachen.....</b>	<b>4</b>
Differentialdiagnosen der primären Nebenniereninsuffizienz (Ursachen).....	4
<b>Diagnostik.....</b>	<b>8</b>
Laborbefunde .....	8
Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei primärer Nebenniereninsuffizienz.....	8
Diagnostische Verfahren.....	9
Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei <i>zentraler (sekundärer) NNI</i> .....	9
<b>Management .....</b>	<b>10</b>
Substitutionstherapie .....	10
Akuttherapie.....	11
1. Behandlung der akuten Addison (NNR)-Krise .....	11
2. Stressmedikation und präklinische Vermeidung einer Addisonkrise.....	12
3. Perioperative Substitution .....	13
4. <i>Z.n. Steroidtherapie</i> .....	15
DHEA-Substitution .....	15
<b>Kritisch kranke Kinder / refraktäre arterielle Hypotonie.....</b>	<b>15</b>
<b>Vertiefung .....</b>	<b>16</b>
<b>Literatur .....</b>	<b>17</b>
<b>Verfahren zur Konsensbildung, Leitliniengruppe.....</b>	<b>19</b>

## Definition und Epidemiologie

Die primäre Nebenniereninsuffizienz (NNI) ist durch eine erniedrigte Produktion von Glukokortikoiden (Cortisol) und meist auch zusätzlich von Mineralokortikoiden (Aldosteron) gekennzeichnet. Die Diagnose der Nebenniereninsuffizienz ist wegen seiner unspezifischen klinischen Symptome oft verzögert. Allerdings kann eine verpasste Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz oder deren unzureichende Behandlung insbesondere bei zusätzlichen Stressoren im Rahmen einer Addison-Krise tödlich verlaufen.

Im Unterschied zum Erwachsenenalter liegt der primären Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter häufig eine genetische Ursache zugrunde, insbesondere bei Manifestation im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindalter. Ab dem Schulalter spielen autoimmune Ursachen eine zunehmende Rolle. Bei den Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter lassen sich genetische Störungen der Nebennierenentwicklung (adrenale Dysgenesien), der einzelnen enzymatischen Schritte der Steroidhormonsynthese (s.a. AWMF Leitlinie Adrenogenitales Syndrom, Register-Nr. 174-003), der ACTH Wirkung, metabolische Störungen sowie erworbene, hauptsächlich autoimmune, Ursachen unterscheiden.

*Bei der sekundären Nebenniereninsuffizienz führt eine beeinträchtigte Sekretion von ACTH aus der Hypophyse zur verminderten Nebennierenstimulation, während die tertiäre Form durch eine ungenügende hypothalamische CRH Freisetzung bedingt ist.*

*Am häufigsten kommt es zur sekundären NNI, wenn eine länger andauernde supraphysiologische Glukokortikoidbehandlung abrupt beendet wird. Für hypophysäre und hypothalamische Ursachen (genetisch, traumatisch, tumorös, endzündlich) sei auf die Leitlinie Panhypopituitarismus verwiesen.*

Die Prävalenz der primären NNI bei Patienten aller Altersstufen liegt bei 100-140 Fällen pro 1.000.000, die Inzidenz bei 4 in 1.000.000 pro Jahr.

## Symptomatik

### Leitsymptome

Die klinischen Merkmale der primären Nebenniereninsuffizienz bei Kindern können unspezifisch sein:

- Müdigkeit, Leistungsknick
- Erbrechen, Übelkeit und Bauch- und Muskelschmerzen
- Bei Neugeborenen: Cholestase und Ikterus
- Gewichtsabnahme, Gedeihstörung
- Hypoglykämien, ggfls. mit Krampfanfällen
- Dehydratation
- Hypotonie, Schwindel, Tachykardie, bis hin zur Kreislaufinsuffizienz mit therapieresistentem Schock und Tod
- Salzhunger
- vermehrter Hautpigmentierung, vor allem im Bereich von Schleimhäuten, Handlinien und sonnenunbelichteten Hautarealen

**Empfehlung 1: Bei Vorliegen von zwei der oben beschriebenen Symptome sollte differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz gedacht werden!**

Eine chronische Nebenniereninsuffizienz kann durch Stresssituationen wie Fieber oder akute Erkrankung (beispielsweise Gastroenteritis, Influenza) jederzeit dekomensieren und in eine akute Nebenniereninsuffizienz oder Addison-Krise mit Kreislaufinsuffizienz übergehen.

## Ursachen

### Differentialdiagnosen der primären Nebenniereninsuffizienz (Ursachen)

- **Steroid-Biosynthesedefekte** (s. AWMF Leitlinie zum Adrenogenitalen Syndrom Register-Nr. 174-003): pathologisches Steroidprofil im Plasma mittels Liquid-Chromatografie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) und/oder Urin mittels Gaschromatografie-Massenspektrometrie (GS-MS). Cave: nicht bei StAR- oder CYP11A1 (p450 side-chain-cleavage enzyme) Defekten! Betroffene mit StAR- oder CYP11A1 Defekten entwickeln innerhalb der ersten Tage, Wochen oder Monate eine schwere Nebenniereninsuffizienz mit Salzverlustkrise. Aufgrund des Mangels sämtlicher Sexualsteroiden entwickeln sich männliche Feten phänotypisch weiblich (46,XY-DSD („Disorder of sex development“, Variante der Geschlechtsentwicklung; s. AWMF Leitlinie Varianten der Geschlechtsentwicklung). Selten kommen auch nichtklassische Fälle mit milderer Defekten und konsekutiv normaler männlicher Geschlechtsentwicklung und isoliertem Glukokortikoidmangel vor. Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch.
- **Kongenitale Nebennierenhypoplasie:**

**Tabelle 1:** Ursachen der kongenitalen Nebennierenhypoplasie.

Erkrankung	Gen	Besonderheit
X-chromosomale Form der kongenitalen Nebennierenhypoplasie	<i>DAX-1</i> ( <i>NR0B1</i> )	Typisch ist ein männlicher Säugling mit unauffälligen Genitale und primärer Nebenniereninsuffizienz mit schwerem Salzverlust. Etwa die Hälfte der betroffenen Jungen entwickelt eine akute Nebenniereninsuffizienz mit ausgeprägtem Salzverlust innerhalb der ersten Lebenswochen; der Rest entwickelt eine chronische Nebenniereninsuffizienz in der Kindheit. Die klassische X-chromosomale Nebennierenhypoplasie umfasst die Triade: a) primäre Nebenniereninsuffizienz, b) hypogonadotroper Hypogonadismus (HH) und c) verminderte Fertilität.
IMAGe-Syndrom ( <i>intrauterine Wachstumsretardierung [IUGR], metaphysäre Dysplasie, adrenale Hypoplasia congenita und Genitalanomalien</i> )	<i>CDKN1C</i>	Kombination aus intrauteriner Wachstumsretardierung, Skelettanomalien, Nebennierenhypoplasie, urogenitalen Fehlbildungen. An Skelettanomalien bestehen meist ein verzögertes Knochenalter, ein Kleinwuchs sowie gelegentlich eine metaphysäre und epiphysäre Dysplasie.  Die kongenitale Nebennierenhypoplasie ist das häufigste klinische Merkmal beim IMAGe-Syndrom und führt typischerweise im ersten Lebensmonat zu einer Nebennierenkrise.

MIRAGE Syndrom (myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy)	SAMD9, Monosomie 7 oder Deletionen der Region 7q	Myelodysplasien mit Infektion, Wachstumsstörungen mit intrauteriner Wachstumsstörung, Nebennierenhypoplasie, Genitalanomalien und Enteropathie.

**Empfehlung 2: Bei einer Nebenniereninsuffizienz mit Salzverlust innerhalb der ersten Lebenswochen sollte ein Steroidprofil im Plasma mittels LC-MS/MS oder im Urin mittels GC-MS zum Nachweis einer genetischen Störung der Steroidhormonsynthese sowie eine Chromosomenanalyse erfolgen. Bei unauffälligem Befund sollte bei weiblichem Karyotyp und bei 46,XY DSD eine genetische Untersuchung von StAR und CYP11A1 sowie bei 46,XY mit unauffälligem männlichem Genitale von NR0B1 (DAX-1) erfolgen.**

- **X-Adrenoleukodystrophie (X-ALD):** häufigste Form der peroxisomalen Erkrankungen. Inzidenz: etwa 1: 20.000. Ursache: inaktivierende Mutationen des *ABCD1*-Gens. Eine Nebenniereninsuffizienz betrifft ca. 70% der männlichen Patienten mit X-ALD und ist oft das erste klinische Symptom (Beginn durchschnittlich mit ca. 5 +/- 3 Jahren).  
Screening: im Plasma lassen sich sowohl absolut als auch in Relation zu C22:0-Fettsäuren erhöhte Spiegel für C24:0- und besonders C26:0-Fettsäuren (Hexacosansäure) nachweisen (sog. überlangkettige Fettsäuren (VLCFA)).  
Bestätigung: Nachweis von Mutationen im *ABCD1*-Gen. Kann mit zerebraler Verlaufsform assoziiert sein!

**Empfehlung 3: Bei jedem Jungen (außerhalb der Neugeborenenperiode) mit primärer Nebenniereninsuffizienz soll differentialdiagnostisch eine X-ALD durch Bestimmung der VLCFA ausgeschlossen werden!**

- **Autoimmunadrenatitis:** Nachweis von Antikörpern gegen die 21-Hydroxylase, vor Schulalter sehr selten! Ca. 70% weibliches Geschlecht betroffen. Bei ca. der Hälfte der Patienten treten koexistierende Autoimmunerkrankungen (Autoimmunthyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, vorzeitige Ovarinsuffizienz, autoimmune Gastritis, Zöliakie, Vitiligo) auf.

**Empfehlung 4: Beim Nachweis einer primären Nebenniereninsuffizienz außerhalb des Neugeborenen- und Säuglingsalter soll immer eine Bestimmung von Antikörpern gegen die 21-Hydroxylase erfolgen!**

**Empfehlung 5: Patienten mit autoimmuner Nebenniereninsuffizienz sollen regelmäßig (alle 1-2 Jahre) auf begleitende Autoimmunerkrankungen untersucht werden.**

- **Autoimmunpolyendokrinopathie Typ 1** (auch als APECED-Syndrom

(Autoimmunpolyendokrinopathie, Candidiasis, ektodermale-Dystrophie) bezeichnet): autoimmun bedingte Nebenniereninsuffizienz, chronische mukokutane Candidiasis und Hypoparathyreoidismus. Die Kombination aus zwei dieser Hauptsymptome sollte an die Diagnose denken lassen. Die chronische Candidiasis ist meistens das erste Symptom in der frühen Kindheit und betrifft vor allem die Nägel und Mundschleimhäute. Der Hypoparathyreoidismus tritt meist erst im späteren Kindesalter auf, die Nebenniereninsuffizienz tritt meist in der Adoleszenz auf. Ungefähr 5% der Patienten zeigen als erstes Symptom eine autoimmune Nebenniereninsuffizienz. Weitere autoimmunologisch bedingte Phänomene sind eine Alopezie, Vitiligo, Gastritis mit oder ohne perniziöse Anämie, hämolytische Anämien, chronische Durchfälle oder ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Seltener treten Hepatitis, Thyreoiditis, Nephritis, Myositis, Zahnschmelzhypoplasien, Autosplenektomien oder ein Diabetes mellitus Typ 1 auf. Ursache von APECED sind inaktivierende Mutationen des *AIRE*-Gens.

**Empfehlung 6: Bei der Kombination aus autoimmuner primärer NNI mit chronischer Candidiasis oder Hypoparathyreoidismus soll eine Analyse des *AIRE* Gens erfolgen.**

- **Isolierter (familiärer) Glukokortikoidmangel:** meist kein zusätzlicher Salzverlust (kein Mineralokortikoidmangel).
  - ca. 25%: Mutationen im *MC2R*-Gen, das den ACTH-Rezeptor kodiert (Typ 1)
  - ca. 15–20%: Mutationen im Gen des Melanocortin-2-rezeptor-accessory-Proteins (*MRAP*) (Typ 2). Typ 2 manifestiert oft früher (Neonatal- oder Säuglingsperiode) als Typ 1 (Säuglings- oder Kleinkindalter)
  - bei zusätzlicher Wachstumsstörung und Mangel an natürlichen Killerzellen: Mutationen im Minichromosome-maintenance-deficient-4(*MCM4*)-Gen
  - Störung der Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies: Mutationen im Nicotinamide-nucleotide-transhydrogenase(*NNT*)-Gen (kodiert für NADPH produzierendes Enzym der inneren Mitochondrienmembran, kann mit Mineralokortikoidmangel und Salzverlust kombiniert sein), Mutationen der mitochondrialen Thioredoxin-Reduktase *TXNRD2* (kann mit dilatativer Kardiomyopathie assoziiert sein).
  - Es können auch nichtklassische, mildere Verlaufsformen bei *StAR*- oder *CYP11A1*-Mutationen zum klinischen Bild eines familiären Glukokortikoidmangels führen.

**Tabelle 2.** Ursachen des familiären Glukokortikoidmangels.

Erkrankung	Gen	Inzidenz	Besonderheit
Familiärer Glukokortikoidmangel Typ 1	<i>MC2R</i>	25% der Fälle	Manifestation im frühen Kleinkindesalter (Median 2 Jahre)
Familiärer Glukokortikoidmangel Typ 2	<i>MRAP</i>	15-20% der Fälle	Manifestation in Neonatal- und Säuglingsperiode
Glukokortikoidmangel mit	<i>MCM4</i>	sehr selten	In einer genetisch isolierten irischen

Wachstumsstörung, erhöhter chromosomaler Brüchigkeit und NK- Zellmangel			Population. Hypocortisolismus, Wachstumsstörung, erhöhte chromosomale Brüchigkeit, Mangel an Natürlichen Killerzellen.
--	--	--	---

**Empfehlung 7: Bei isoliertem Glukokortikoidmangel sollte eine genetische Untersuchung (CYP11A1, StAR, MC2R, MRAP und NNT) auf einen familiären Glukokortikoidmangel erfolgen.**

- **Triple-A-(Allgrove-Syndrom):** autosomal-rezessive Erkrankung, Kombination aus Alakrimie, Achalasie, ACTH-resistenter Nebenniereninsuffizienz, autonome Dysfunktion und Neurodegeneration. Ursache: Mutationen im AAAS-Gen, das das ALADIN-Protein codiert. Die Alakrimie ist oft das früheste und auch häufigste Symptom und beginnt oft schon in den ersten Lebensmonaten. Die Achalasie der Kardia tritt bei etwa 75% der Patienten auf. Die primäre Nebenniereninsuffizienz entwickelt sich meist nach den ersten beiden Symptomen im ersten Lebensjahrzehnt (meist zwischen 5-10 Jahren). In bis zu 15% der Fälle liegt neben einem Glukokortikoidmangel auch eine Mineralokortikoidinsuffizienz vor. Außerdem finden sich bei den Betroffenen progressive neurologische Symptome wie periphere Neuropathie, autonome Dysfunktion, pyramidale und bulbäre Dysfunktionen, Hirnnervenlähmungen, Optikusatrophen oder Ataxien.

**Empfehlung 8: Bei Vorhandensein einer isolierten Alakrimie schon im Säuglingsalter oder einer Kombination aus einer Alakrimie und eines weiteren Triple-A-Syndrom-typischen Symptoms nach dem Säuglingsalter sollte die Nebennierenfunktion mittels ACTH-Test untersucht sowie eine genetische Untersuchung des AAAS-Gens durchgeführt werden.**

- **Isolierter Hypoaldosteronismus:** Mangel an Aldosteronsynthese (Gen: CYP11B2)) führt zur insuffizienten Aldosteronsynthese mit der Folge des Salzverlustes bei intakter ACTH-Cortisol-Achse. Manifestiert sich während der ersten Lebenswochen durch häufiges Erbrechen, Dehydratation, Hypotonie, Apathie, Gedeihstörungen und auch lebensbedrohliche Salzverlustkrisen. Viele Patienten zeigen über mehrere Jahre eine Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes. Im Rahmen von akuten Infekten wie Gastroenteritiden kann es zu Salzverlustkrisen kommen. Die typische Konstellation des Aldosteronsynthesemangels besteht aus einer Dehydratation mit Hyponatriämie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose mit inadäquat niedrigen Aldosteronkonzentrationen bei deutlich erhöhter Reninaktivität bzw. -konzentration. Im Plasma sind die Mineralokortikoidpräkursoren Corticosteron und 11-Deoxycorticosteron erhöht, im Harnsteroidprofil finden sich deren Metabolite in erhöhter Konzentration (THA, THB, 18-OH-THA) bei niedrigen Aldosteronmetaboliten und meist durch den Stress erhöhten Cortisolmetaboliten. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Sequenzierung des CYP11B2-Gens.

- **Iatrogene NNR-Insuffizienz:** Folge einer längerfristigen Behandlung (> 2 Wochen) mit pharmakologischen Dosen von Glukokortikoiden. Typische Symptome können sein: Blutdruckabfall/ Hypotension, Unwohl, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Fieber.

## Diagnostik

### Laborbefunde

Typische Laborbefunde bei primärer Nebenniereninsuffizienz sind eine Hyponatriämie, die in ca. der Hälfte der Fälle von einer Hyperkaliämie begleitet wird, eine Hypochlorämie, eine metabolische Azidose sowie Hypoglykämien nach längerem Fasten, begleitet von niedrigen oder inadäquat niedrig-normalen Konzentrationen von Cortisol (meist <5 µg/dl, <140 nmol/l) und Aldosteron, aber deutlich erhöhten ACTH (>2x oberer Referenzbereich)- und Reninwerten.

Des Weiteren sind Blutbildveränderungen mit Eosinophilie, Anämie und Lymphozytose beschrieben.

**Empfehlung 9:** Bei Patienten mit Hyponatriämie soll immer nach Leitsymptomen einer primären NNI (s. Symptomatik, Leitsymptome) gesucht werden. Bei Nachweis eines typischen Leitsymptomes in Kombination mit einer Hyponatriämie soll eine primäre NNI differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Bei sekundären Formen fehlen der Mineralokortikoidmangel und die schweren Elektrolytentgleisungen, es kann aber zu einer milden Hyponatriämie durch verstärkte Wasserretention kommen, die Reninkonzentration ist dabei normal, die ACTH- und Cortisolkonzentrationen sind erniedrigt oder inadäquat normal-niedrig. DHEAS ist erniedrigt. Bei angeborenen Formen entwickelt sich oft eine Cholestase mit Ikterus und erhöhtem Anteil von direktem Bilirubin.

### Differentialdiagnostisches Vorgehen bei primärer Nebenniereninsuffizienz

**Empfehlung 10:** Für das differentialdiagnostische Vorgehen bei primärer Nebenniereninsuffizienz sollten das Alter des Patienten, assoziierte Auffälligkeiten, insbesondere der Geschlechtsentwicklung oder neurologische Auffälligkeiten, ein begleitender Mineralokortikoidmangel oder -exzess und assoziierte Endokrinopathien, insbesondere autoimmuner Genese, bedacht werden.

**Empfehlung 11:** Bei biochemisch unauffälligen Patienten (Plasma LC-MS/MS bzw. Urin GC-MS, VLCFA, Antikörper gegen 21-Hydroxylase jeweils unauffällig) mit unklarer primärer NNI kann eine individualisierte Paneldiagnostik der Gene CYP11A1, STAR, CDKN1C, NR0B1, NR5A1, SAMD9, AAAS, MCM4, MC2R, MRAP, NNT und TXNRD2 mittels targeted Next-Generation-Sequencing (NGS) durchgeführt werden (Amano et al. 2017).



## Diagnostische Verfahren

**Empfehlung 12:** Bei Patienten mit primärer NNI soll eine Störungen der Geschlechtsentwicklung mit vermehrter Virilisierung bei weiblichen oder verminderter Virilisierung bei männlichen Patienten ausgeschlossen werden.

**Empfehlung 13:** Bei Patienten, bei denen eine primäre NNI differentialdiagnostisch in Betracht gezogen wird, sollte eine Bestimmung von Serumelektrolyten, Serumkreatinin, Blutzucker, Blutgasanalyse, Cortisol und Aldosteron im Plasma oder Serum, ACTH im Plasma, Reninkonzentration oder Plasma-Reninaktivität erfolgen. Die Hormonbestimmungen sollten aufgrund der circadianen Rhythmik zwischen 8:00 bis 9:00 Uhr erfolgen, im akuten Notfall jedoch jederzeit und unmittelbar, möglichst vor Einleitung einer Notfalltherapie.

**Empfehlung 14:** Bei nicht eindeutigen basalen Laborwerten oder unklarer Diagnose sollte ein ACTH-Kurztest durchgeführt werden. Stimulierte Cortisolspiegel unter 18 µg/dl (500 nmol/l) nach 30 oder 60 Minuten zeigen eine Nebenniereninsuffizienz an.

### Differentialdiagnostisches Vorgehen bei zentraler (sekundärer) NNI

- Basales Cortisol (8-9h): der untere Grenzwert für die morgendliche Cortisolkonzentration zur Diagnose einer zentralen NNI liegt laut den meisten Autoren zwischen < 4 - 5 µg/dl (110 – 140 nmol/l). Ein Wert unterhalb dieses Grenzwertes zusammen mit einem niedrigen bzw. niedrig-normalen ACTH Wert macht eine zentrale NNI wahrscheinlich, ein Cortisolwert < 3 µg/dl (80 nmol/l) ist quasi beweisend. Eine Cortisolkonzentration oberhalb von 13 µg/dl macht eine zentrale NNI unwahrscheinlich, ein Wert > 18 µg/dl schließt eine Störung aus. Zudem ist die Synthese von DHEAS abhängig von der ACTH-Sekretion. Ein deutlicher Anstieg der Konzentrationen im Blut findet sich jedoch erst ab der Adrenarche. Eine normale DHEAS-Konzentration bei einem pubertären Kind macht eine zentrale NNI unwahrscheinlich.
- Eine Urinsteroidanalyse mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) aus einem 24-h Sammelurin zeigt niedrige Cortisol- und Cortisonmetabolite sowie erniedrigte adrenale Androgenmetaboliten.

**Empfehlung 15:** Bei bestehendem Verdacht auf eine zentrale NNI kann durch die Gabe von Metopiron® (Metyrapon), welches die 11β-Hydroxylase und damit die Umwandlung von 11-Deoxycortisol in Cortisol blockiert, ein ungenügender Anstieg von ACTH und 11-Deoxycortisol nachgewiesen werden. Als allgemeiner Richtwert für eine intakte ACTH-Reserve gilt ein Anstieg des Plasma-ACTH auf >150 pg/ml und des 11-Desoxycortisols auf >7 µg/dl (>200 nmol/l). Patienten sollen aufgrund der Nebennieren-Blockade während des Tests und für mindestens 24h nach Ende des Tests stationär überwacht werden. Nachts sollten die Blutzucker kontrolliert werden und ein

**Glukokortikoid zur notfallmäßigen i.v. Gabe sollte vorbereitet sein. Nach Abnahme der Blutprobe am Morgen kann dem Patienten einmalig Hydrocortison (5-10 mg p.o.) gegeben werden.**

- *Weitere Funktionstests: der Standard-ACTH Test zeigt bei der zentralen NNI nur eine sehr geringe Sensitivität. Der niedrig-dosierte ACTH Test zeigt in Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse bzgl. seiner Sensitivität und Spezifität als Diagnostikum der zentralen NNI und ist dem Metopirontest unterlegen. Manche Autoren empfehlen ein Vorgehen mit oberen und unteren cut-off-Werten (Kazlauskaitė und Maghnie 2010). Der CRH-Test und der Glukagon-Test sind beschrieben, aber nicht ausreichend gegen Insulin-Hypoglykämie-Toleranztest oder Metopirontest validiert und können daher nicht empfohlen werden.*

**Empfehlung 16: Der Insulin-Hypoglykämie-Toleranztest sollte aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht mehr zur Diagnostik einer zentralen NNI verwendet werden.**

## **Management**

### **Substitutionstherapie**

Das physiologische Hydrocortison ist das Glukokortikoid der Wahl. Die endogene Syntheserate von Cortisol liegt bei ca. 6-7 mg/m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche) pro Tag (Linder et al. 1990).

**Empfehlung 17: Die Richtdosis für die Hydrocortisontherapie bei primärer NNI sollte ca. 9-12 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag in 3 Einzeldosen betragen. Zur Imitierung der zirkadianen Cortisolausschüttung sollte ab dem Kleinkindalter eine Dosisverteilung von 50% frühmorgens, 25-35% mittags und 15-25% spätnachmittags oder am frühen Abend erfolgen.**

**Empfehlung 18: Für Hydrocortisoneinzeldosierungen unter 5 mg kann ein Granulat in den Dosierungen 0,5 mg, 1 mg und 2 mg eingesetzt werden.**

**Empfehlung 19: Die Richtdosis für die Fludrocortisonbehandlung liegt zwischen 50-200 µg/Tag in 1-2 Einzeldosen, wobei der gewichtsbezogene Mineralokortikoidbedarf umso höher ist, je jünger das Kind ist. Die zusätzliche Gabe von Kochsalz in den ersten 6 Lebensmonaten kann unter Umständen hilfreich sein (Dosis: 0,5–1 g/Tag), klare Evidenz dazu fehlt jedoch.**

Die Überwachung des Glukokortikoid-Ersatzes beruht zum einen auf der klinischen Beurteilung, zum anderen auf Laborparametern. Eine unzureichende Dosierung ist durch Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Antriebsarmut gekennzeichnet, eine übermäßige Dosierung durch Wachstumsrückgang und Gewichtszunahme.

**Empfehlung 20: Messungen der ACTH Konzentrationen sind zur Dosiseinstellung nicht geeignet, da Patienten unter ausreichender Hydrocortisonsubstitution erhöhte ACTH Werte aufweisen.**

Die Messung der Cortisolkonzentration im Plasma oder Serum ist primär abhängig von dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Blutentnahme und letzter Hydrocortisoneinnahme und gibt daher keine Auskunft über die tägliche Hydrocortisonzufuhr.

***Empfehlung 21: Die Bestimmung eines Steroidhormonprofils aus einem 24-h Sammelurin mittels GC-MS kann zur Überprüfung der Hydrocortisondosis und Therapieadhärenzüberprüfung erfolgen (Kamrath et al. 2019).***

Dabei werden die Tagesausscheidungsmengen der Cortisol- und Cortisonmetabolite summiert und mit Normwerten altersgleicher Kinder verglichen. Eine 24-h Glukokortikoidmetabolitenausscheidungs menge in der oberen Norm spricht für eine adäquate Hydrocortisondosis.

***Empfehlung 22: Stehen klinisch nächtliche oder morgendliche Hypoglykämien, vor allem bei Kleinkindern, im Vordergrund, kann eine zusätzliche spätabendliche Hydrocortisongabe erfolgen, evtl. mit zusätzlicher Gabe von der Gabe abendlicher Stärke (Mondamin).***

Zur Überprüfung der Fludrocortisondosis eignet sich die Messung des Blutdruckes, der Elektrolyte und der Reninaktivität bzw. –Konzentration. Ein erhöhter Blutdruck und eine supprimierte Reninaktivität bzw. –Konzentration zeigen die Notwendigkeit einer Dosisreduktion an, eine Hyponatriämie zusammen mit einer deutlich erhöhten Reninaktivität bzw. –Konzentration zeigen eine zu geringe Fludrocortisondosierung an. Ggfls. sollte eine 24-h Blutdruckmessung erfolgen.

***Empfehlung 23: Patienten mit primärer NNI sollten initial engmaschig alle 2-4 Wochen zur Überprüfung der korrekten Hydrocortison- und Fludrocortisondosis ambulant kontrolliert werden, dann alle 3 Monate, später ab dem Schulalter alle 4-6 Monate.***

***Empfehlung 24: Die Behandlung sollte in spezialisierten Zentren erfolgen. Dort sollten möglichst zwei spezialisierte Kinderendokrinologen vorhanden sein und entsprechende Therapiestandards für Notfallsituationen hinterlegt sein. Das Zentrum sollte sowohl eine stationäre als auch ambulante Betreuungs- und Behandlungsmöglichkeit vorhalten.***

***Empfehlung 25: Patienten mit NNI sollten normal nach den STIKO Empfehlungen geimpft werden. Zusätzlich sollte die saisonale Gripeschutzimpfung erfolgen. Sollte der Impfling mit erhöhter Temperatur auf die Impfung reagieren soll nach dem Notfallregime mit Dosiserhöhung der Hydrocortisontherapie (s. u. Stressmedikation) verfahren werden.***

## **Akuttherapie**

### **1. Behandlung der akuten Addison (NNR)-Krise**

Wichtig ist eine akute Addisonkrise bei Manifestation der Nebenniereninsuffizienz zu erkennen und bei Verdacht sofort und ohne Zeitverzug zu behandeln. Die Kinder sind dabei in der Regel kreislaufhypoton, zentralisiert und tachykard. Oft zeigen sich

Zeichen der Dehydratation und ein Gewichtsverlust. Bei älteren Kindern sind oft gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führend, so dass die Befunde der körperlichen Untersuchung und der initialen Laborparameter mit Hyponatriämie und Hypoglykämie (nicht immer vorhanden) als Folge einer Gastroenteritis fehlgedeutet werden können. Daraus folgt, dass bei jedem Kind mit Symptomen einer Gastroenteritis in Kombination mit einer Hyponatriämie differentialdiagnostisch an eine Addisonkrise gedacht werden sollte!

**Empfehlung 26: Bei jedem Kind mit Symptomen einer Gastroenteritis in Kombination mit einer Hyponatriämie sollte eine Addisonkrise differentialdiagnostisch abgeklärt werden.**

**Empfehlung 27: Schon bei initialem Verdacht sollte nach Entnahme einer Probe für die Bestimmung von Cortisol, ACTH, Renin und Aldosteron sofort und vor Erhalt der Ergebnisse ein Hydrocortisonbolus verabreicht werden.**

#### **Hydrocortisontherapie bei manifester Addison-Krise:**

1. Initialer Hydrocortison Bolus: 50 (-100) mg/m<sup>2</sup> KOF  
Notfallschema:
  - <6 Monate: 25 mg i.v.
  - 6 Monate bis 6 Jahre: 50 mg i.v.
  - >6 Jahre: 100 mg i.v.
2. Gefolgt von ca. 100 mg/m<sup>2</sup> KOF pro 24h als Dauerinfusion kontinuierlich über 24h, alternativ gleichmäßig aufgeteilt auf 4 Einzeldosen i.v. alle 6 Stunden.
3. Volumen initial 20 ml/kg NaCl 0,9%, je nach Blutdruck und Hydrierungsstatus als i.v.-Bolus oder als Kurzinfusion über 30-60 min, ggfls. wiederholen (bis zu 60 ml/kg).
4. Nach klinischer Stabilisierung, meist am nächsten Tag: Hydrocortison 30-50 mg/m<sup>2</sup> KOF in 3-4 Einzelgaben. Bei primärer NNI zusätzlich Beginn mit Fludrocortison 0,05 – 0,1 mg p.o. in 1-2 Einzelgaben.
5. Am folgenden Tag 15-20 mg/m<sup>2</sup> KOF, danach Fortführen mit Substitutionsdosis von 9–12 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag in 3 Einzeldosen mit zirkadianer Dosisverteilung.

## **2. Stressmedikation und präklinische Vermeidung einer Addisonkrise**

Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz sind bei akuter Erkrankung von einer Addison-Krise bedroht. Kinder sind bei körperlichen Anstrengungen auch durch Hypoglykämien gefährdet.

**Empfehlung 28: Eltern und Patienten sollen in jedem Fall bezüglich der Vermeidung und Behandlung einer Addisonkrise geschult werden. Bei fieberhaften Infekten, schwerem emotionalem Stress (z.B. Tod eines Angehörigen) oder schwerem körperlichen Stress (z.B. bei starken Schmerzen) soll die Hydrocortisondosis (nicht jedoch die Fludrocortisondosis) eigenständig und kurzfristig auf das 3- bis 5-fache erhöht werden.**

Die zuverlässige orale Applikation und enterale Resorption muss sichergestellt sein. Als Richtdosis für die Anpassung der oralen Hydrocortisondosis gilt:

- Banale/ leichte Infekte mit geringem Krankheitsgefühl und mit Temperatur

>38,0°C aber <39,0°C: Tagesdosis verdoppeln bis verdreifachen;

- bei Temperatur >39,0°C oder bei deutlicherem Krankheitsgefühl: Tagesdosis verdreifachen bis verfünffachen.

**Empfehlung 29:** Die erhöhte Tagesdosis sollte in 3-4 gleichen Einzeldosen über den Tag verabreicht werden. Eine erhöhte Dosis sollte bis zur Genesung beibehalten werden. Danach innerhalb von 1-2 Tagen Rückkehr auf die Standarddosis. Des Weiteren sollte auf die regelmäßige Zufuhr von Kohlenhydraten geachtet werden.

**Empfehlung 30:** Bei schweren Infektionen, die mit starkem Krankheitsgefühl und einer Reduktion des Allgemeinzustandes oder einer Änderung des Bewusstseins einhergehen, soll die Hydrocortison-Notfallspritze verabreicht werden und es soll eine unmittelbare ärztliche Vorstellung erfolgen. Dosierung: < 1 Jahr: 25 mg; 1-6 Jahre: 50 mg; > 6 Jahre: 100 mg Hydrocortison.

**Empfehlung 31:** Die Eltern und Patienten sollen in jedem Fall darüber aufgeklärt werden, dass eine präklinische (häusliche) parenterale Glukokortikoidgabe erforderlich ist, falls eine orale Aufnahme oder Resorption (z. B. bei Gastroenteritis mit Erbrechen) nicht möglich ist.

**Empfehlung 32:** Patienten sollen unbedingt einen Notfallausweis sowie Notfallmedikamente wie Prednison- oder Prednisolon-Suppositorien (100 mg) und Hydrocortisonampullen (100 mg) inkl. Nadeln zum Aufziehen und zur Applikation sowie Spritzen zum Aufziehen für die außerklinische i.m.-Injektion (alternativ auch s.c. möglich, aber etwas verzögerter Wirkungseintritt von ca. 10-15 Minuten sowie „off-label-use“) erhalten.

**Empfehlung 33:** Die Eltern sollen als Laien im Notfallmanagement geschult werden. Das Aufziehen der Medikamente und die i.m. bzw. s.c. Injektion sollen geübt werden.

Mittlerweile gibt es auch kurze Animationsfilme dazu ([www.adrenals.eu](http://www.adrenals.eu)). Als Richtdosis für die i.m. oder s.c. Gaben gelten 25 mg Hydrocortison bei Säuglingen, 50 mg bis zum Schulalter und 100 mg ab dem Schulalter.

**Empfehlung 34:** Die Dauertherapie mit Hydrocortison und Fludrocortison darf niemals unterbrochen werden!

### 3. Perioperative Substitution

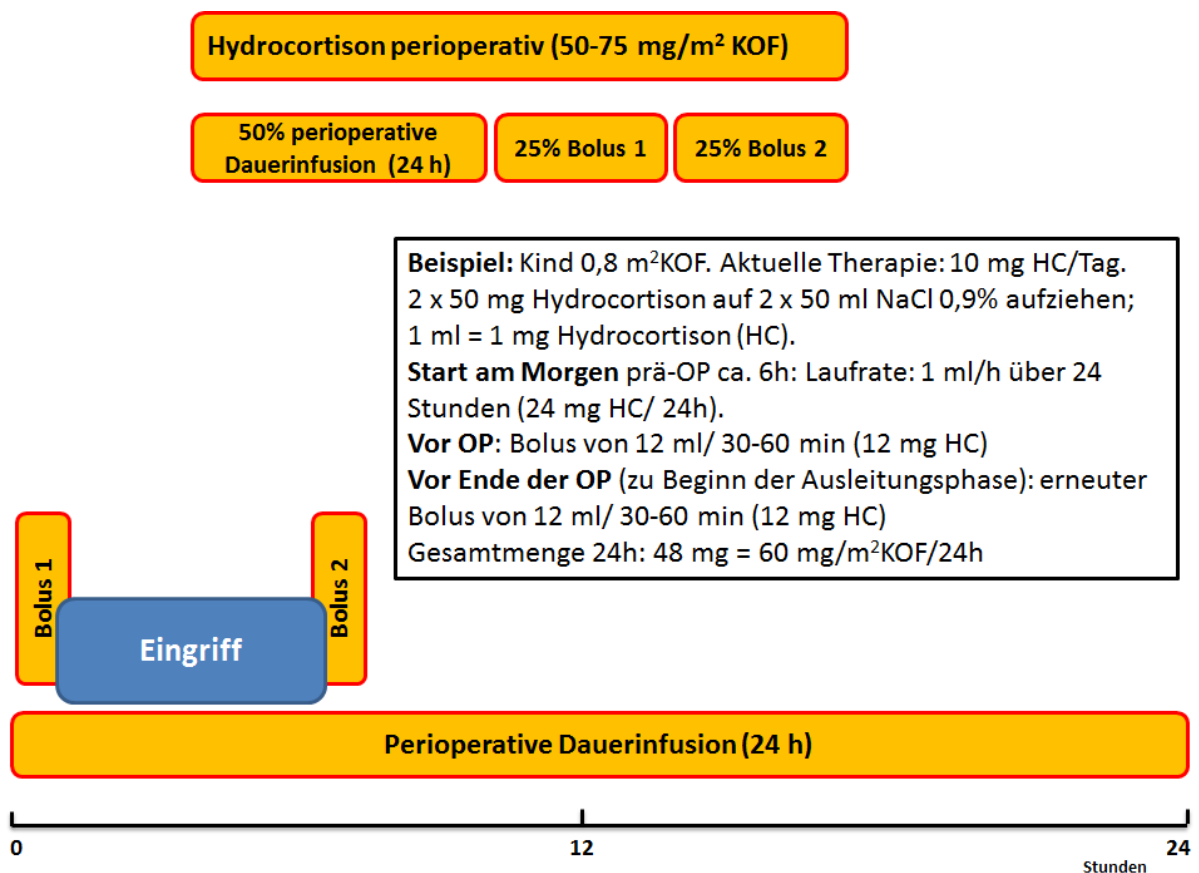
**Empfehlung 35:** Für geplante operative Eingriffe bei manifester Nebennierenrindeninsuffizienz soll durch eine gut geplante perioperative medikamentöse Prophylaxe mit Hydrocortison einer Addison- und Salzverlustkrise vorgebeugt werden.

Ausreichende Analgesie und gute Hydrierung sind wichtige Grundvoraussetzungen. Kinder zeigen unter Anästhesie und kleineren chirurgischen Eingriffen einen Cortisolanstieg um ca. das 3-5 fache. Der höchste Cortisolanstieg ist in der unmittelbaren post-OP Phase nachweisbar (Hsu et al. 2012, Tayler et al. 2013).

## Perioperative Hydrocortisontherapie zur Prophylaxe einer Nebennierenkrise bei Operationen

- prä OP-Tag: normale Hydrocortisondosis, aber doppelte Abenddosis
- OP-Tag: ca. 5 fache der normalen Hydrocortisontagesdosis bzw. 50-75 mg/m<sup>2</sup>KOF (die Dosis richtet sich nach der Schwere der Intervention)
- die Hälfte der errechneten Menge wird als Dauerinfusion über 24h verabreicht, beginnend am frühen Morgen bzw. ca. 1 h vor Anästhesie. Die andere Hälfte wird zu jeweils gleichen Teilen (je ¼ der Gesamtmenge) als Bolus kurz vor Beginn und kurz vor Ende der Operation verabreicht.
- ab dem nächsten Tag: doppelte bis dreifache orale Hydrocortisondosis, danach innerhalb von 2 Tagen Rückkehr auf die Standarddosis.

### Schema der perioperativen Hydrocortisontherapie:



- Bei sehr großen Eingriffen, die eine intensivmedizinische Überwachung und Betreuung erfordern: Dauerinfusion mit 100 mg/m<sup>2</sup>KOF/24h, zusätzlich jeweils 50 mg/m<sup>2</sup>KOF als Bolus je unmittelbar vor Anästhesie und zum Ende des Eingriffs.

### Genauso wichtig wie eine adäquate Stressdosis sind gute Hydrierung und ausreichende Schmerzmedikation!

Diese Vorgabe kann in Abhängigkeit der Art und Länge der Operation, bestehender Schmerzen oder Komplikationen an den Einzelfall adaptiert werden. Weiter sind

regelmäßige Kontrollen der Elektrolyte und des Blutzuckers erforderlich. Eine begleitende Infusion wie z. B. Glucose 10%/ NaCl 0,9% 1:1 kann erforderlich sein.

#### **4. Z.n. Steroidtherapie**

*Das Risiko einer NNI ist abhängig von der Dauer und Dosis einer pharmakologischen Steroidtherapie.*

- *physiologische Dosen (8-15 mg/m<sup>2</sup>KOF Hydrocortisonäquivalent):*
  - *unabhängig von der Dauer: keine Testung!*
- *supraphysiologische Dosen (>15 mg/m<sup>2</sup>KOF Hydrocortisonäquivalent)*
  - *Dauer <2 Wochen:*
    - *Keine Testung, kann ohne Ausschleichen abgesetzt werden*
  - *Dauer > 2 Wochen:*
    - *transiente NNI möglich*

*Umrechnung in Hydrocortisonäquivalenzdosis bzgl. der Suppression der Nebenniere (nicht immunologische Äquivalenzdosis): 1 mg Prednisolon entspricht etwa 4-5 mg Hydrocortison und 1 mg Dexamethason etwa 70-80 mg Hydrocortison.*

**Empfehlung 36: Eine klare wissenschaftliche Evidenz für das richtige Vorgehen der Steroidreduktion existiert nicht, es existieren mehrere Schemata. Das Grundprinzip besteht darin, die therapeutische Dosis recht zügig auf ein physiologisches Niveau (ca. 10 mg Hydrocortisonäquivalent/m<sup>2</sup> KOF und Tag) zu reduzieren. Danach sollte ein sehr langsames Ausschleichen mit wiederholter Testung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse erfolgen (s. Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei zentraler (sekundärer) NNI).**

*Ein publiziertes Schema wäre beispielsweise folgendes (Alves C, et al. 2008): Reduktion um 2,5 mg Prednisolonäquivalent (bzw. 10 mg Hydrocortisonäquivalent) alle 3-4 Tage über einige Wochen. Nach Erreichen einer physiologischen Erhaltungstherapie (ca. 10 mg Hydrocortisonäquivalent/m<sup>2</sup>KOF/Tag): Umstellen auf Hydrocortison (kurze Halbwertszeit, Gabe in 3 ED: ca. 50% morgens, 25-35% mittags, 15-25% abends). Ausschleichen der Abenddosis in Reduktionsschritten von 2,5 mg pro Woche gefolgt von der Mittagsdosis. Danach Reduktion der morgendlichen Dosis um 2,5 mg/ Woche.*

#### **DHEA-Substitution**

Es gibt aktuell keine ausreichende Evidenz hinsichtlich der Diagnose-, Substitutions- und Outcomekriterien, um im Kindesalter eine Substitution mit DHEA zu empfehlen.

#### **Kritisch kranke Kinder / refraktäre arterielle Hypotonie**

Grundsätzlich gibt es Daten, die auf eine erhöhte Prävalenz (bis zu 40%) für eine Nebennierenrindeninsuffizienz bei kritisch kranken Neugeborenen und Kindern, insbesondere bei refraktärer arterieller Hypotonie, hinweisen.

Einheitliche Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie gibt es angesichts der großen Heterogenität dieser Patienten nicht. Die Empfehlung bei Sepsis im Rahmen der Sepsis Surviving Campaign sind in der AWMF-LL 024/025 „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ (S2k) dargestellt.

Die meisten publizierten Stellungnahmen empfehlen eine Substitution mit 50 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag. Daten zur Sicherheit und Outcome einer höheren Hydrocortison-Dosis liegen nicht vor.

## **Vertiefung**

Zur Vertiefung verweisen die Autoren auf die Endocrine Society Clinical Practice Guideline zur primären Nebenniereninsuffizienz (Bornstein SR et al.): [www.endocrine.org/guidelines-and-clinical-practice/clinical-practice-guidelines/primary-adrenal-insufficiency](http://www.endocrine.org/guidelines-and-clinical-practice/clinical-practice-guidelines/primary-adrenal-insufficiency)