



Die aktuelle Guideline Nebenniereninzidentalom

Leah Braun^{1,2} ¹ München, Deutschland² Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland

Zusammenfassung

Nebenniereninzidentalome werden in den letzten Jahren durch die Zunahme der abdominalen Bildgebung häufig diagnostiziert, sodass bereits 2016 eine dezidierte Guideline der *European Society of Endocrinology* erstellt wurde, welche nun 2023 in revidierter Form publiziert wurde. Ein multidisziplinäres Assessment dieser Inzidentalome sollte bei Verdacht auf Malignität oder bei hormoneller Sekretion erfolgen. Bis zu 10 % der Inzidentalome sind maligne. Die wichtigste Bildgebung zur Beurteilung der Dignität ist die Computertomographie ohne Kontrastmittel, da sich mit dieser Homogenität und Hounsfield Units (HU) ideal beurteilen lassen. Bis zu 50 % aller Nebennierenadenome sind durch eine milde autonome Cortisolsekretion gekennzeichnet. Daher wird empfohlen, in allen Fällen einen 1-mg-Dexamethason-Hemmtest durchzuführen. Weitere biochemische Diagnostik (Ausschluss eines Phäochromozytoms, Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten, Steroidprofilung) ist in ausgewählten Fällen angezeigt. Ein hormonell inaktives und bildgebend eindeutig gutartiges Inzidentalom bedarf keiner Therapie und keiner weiteren Nachsorge. Bei Verdacht auf Malignität sollte eine Adrenalectomie erfolgen. Diese ist minimal-invasiv durchzuführen, wenn die Raumforderung ≤ 6 cm und nicht invasiv ist, anderenfalls muss offen operiert werden. Eine weitere Bildgebung nach 6–12 Monaten ist bei allen uneindeutigen Fällen vorgesehen; hierfür sollte eine CT oder MRT durchgeführt werden. Bei einem signifikanten Wachstum von mehr als 20 % muss in der Regel eine Operation erfolgen. Eine erneute hormonelle Abklärung ist nur bei klinischen Veränderungen vorgesehen. Forschungsbedarf in der Versorgung von Nebenniereninzidentalomen besteht vor allem in der Versorgung von Patienten und Patientinnen mit milder autonomer Cortisolsekretion, da es hier an Studien mangelt für evidenzbasierte Empfehlungen.

Schlüsselwörter

Milde autonome Cortisolsekretion · Cushing-Syndrom · Phäochromozytom · Adrenale Raumforderung · Nebennierenkarzinom

Der folgende Artikel bezieht sich auf die überarbeitete Guideline der *European Society of Endocrinology* aus dem Jahr 2023:

Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. *European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. *Eur J Endocrinol*. 2023 Jul

20;189(1):G1–G42. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad066>. PMID: 37318239.

Epidemiologie des Nebenniereninzidentaloms

Bei dem sogenannten Nebenniereninzidentalom handelt es sich um eine adrenale Raumforderung, die in einer Bildgebung festgestellt wurde, welche primär aus einem anderen Grund durchgeführt wurde. Das Vorliegen einer adrenalen Erkrankung wurde dabei vor Durchführung der Bildge-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Ätiologie des Nebenniereninzidentaloms (adaptiert nach Fassnacht et al. [13])	
<i>Benigne, hormonell inaktive Raumforderungen</i>	
Hormoninaktive Nebennierenadenome	40–70 %
Myelolipome	3–6 %
Zysten	1 %
Ganglioneurone	1 %
<i>Hormonell aktive Raumforderungen</i>	
MACS (milde autonome Cortisolsekretion)	20–50 %
Primärer Hyperaldosteronismus	2–5 %
Florides Cushing-Syndrom	1–4 %
Phäochromozytome	1–5 %
<i>Maligne Raumforderungen</i>	
Nebennierenkarzinome	0,4–4 %
Andere maligne Raumforderungen, insbesondere Metastasen	3–7 %

bung nicht vermutet. Es handelt sich somit um einen Zufallsbefund. Solche Zufallsbefunde sind in der Endokrinologie nicht selten; so sind beispielsweise auch Hypophyseninzidentalome häufig [1]. Auch in anderen Organen können Raumforderungen inzidentell auffallen (z. B. Leber, Schilddrüse, Niere). Bereits in den 1980er-Jahren – bei steigender Zahl der abdominalen Bildgebung – wurde das Management der adrenalen Inzidentalome diskutiert [2, 3]. Die Prävalenz des Nebenniereninzidentaloms liegt bei ca. 1–2% und steigt mit dem Alter [4–7]. Der überwiegende Anteil der Inzidentalome ist gutartig. Bei ungefähr 80% aller Raumforderungen handelt es sich um adrenokortikale Adenome oder bilaterale makronoduläre Hyperplasien. Davon ist wiederum der überwiegende Anteil hormoninaktiv [8], gefolgt von adrenalen Raumforderungen mit milder autonomer Cortisolsekretion [8, 9]. Andere gutartige Raumforderungen wie Zysten oder Myelolipome [10] sind deutlich seltener. Potenziell maligne oder maligne Raumforderungen wie Phäochromozytome, Nebennierenkarzinome oder Metastasen machen ca. 10% der Inzidentalome aus [8], die Prävalenz steigt allerdings bei Raumforderungen, die ≥ 4 cm sind [11]. Einen genauen Überblick über die Prävalenzen der verschiedenen Raumforderungen gibt **Tab. 1**.

Die Guideline zum Nebenniereninzidentalom

Aufgrund der hohen Prävalenz des Nebenniereninzidentaloms, der potenziellen Hormonaktivität sowie der potenziellen Malignität wurde bereits 2016 eine Guideline der European Society in Zusammenarbeit mit dem European Network for the Study of Adrenal Tumors erstellt [12], welche im Jahr 2023 revidiert wurde [13]. Ziel der Guideline ist es, einen Leitfaden zum klinischen Management der Nebenniereninzidentalome zu geben. Dabei liegt der Schwerpunkt auf den folgenden vier Themenbereichen: Malignität, Cortisolsekretion, operative Therapie und Nachsorge. Die aktuellen Empfehlungen der Guideline werden – auch im Hinblick auf relevante Änderungen zur Guideline von 2016 – im Folgenden näher ausgeführt. Die Guideline ist nur gültig für Raumforderungen ab einer Größe von 1 cm.

Generelle Empfehlungen

Generell wird empfohlen, dass ein multidisziplinäres Assessment bestehend aus Vertretern der Radiologie, Endokrinologie und Chirurgie in folgenden Fällen erfolgen sollte:

- Bei Raumforderungen, die in der Bildgebung nicht eindeutig als gutartige Läsion klassifiziert werden können
- Bei Hormonexzess
- Bei Planung einer Operation
- Bei einem Tumorwachstum in der Nachsorge

Die Vertreter der jeweiligen Fachdisziplinen sollten dabei in der Versorgung von Patienten und Patientinnen mit Nebenniereninzidentalom erfahren sein [13].

Die Empfehlung zum multidisziplinären Assessment ist in diesen Fällen sinnvoll, da die Therapieentscheidungen teilweise nicht klar sind oder es nur niedrige Evidenzgrade für die weiteren Entscheidungen gibt.

Hier steht eine Anzeige.



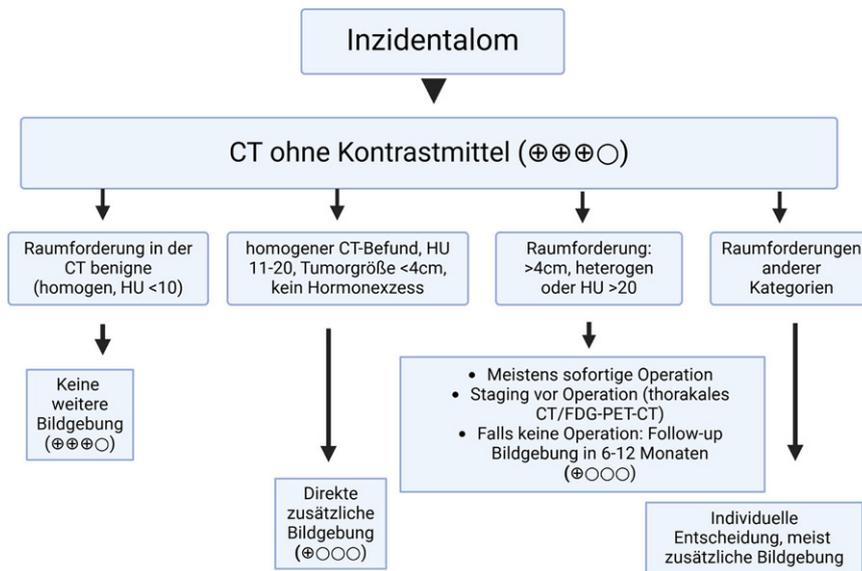


Abb. 1 ▲ Bildgebung des Nebenniereninzidentaloms. Erstellt mit Biorender.com. *HU* Hounsfield-Unit; *CT* Computertomographie; *FDG-PET-CT* Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie-Computertomographie

Abklärung einer möglichen Malignität

Die Computertomographie – Bildgebung der Wahl

Das Malignitätsrisiko bei Nebenniereninzidentalomen ist statisch gesehen gering, aber dennoch relevant hoch. Wichtigstes Verfahren zur Beurteilung der Malignität ist die Bildgebung. Höchste Evidenz hat die Computertomographie (CT) ohne Kontrastmittel; weitere Bildgebungen wie die Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie-CT (FDG-PET-CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) können bei unklaren Befunden hilfreich sein [13]. Eine Raumforderung kann als klar benigne eingestuft werden, wenn sie sich in der CT homogen mit einer Hounsfield-Unit (HU) von <10 darstellt. Das Malignitätsrisiko ist hingegen deutlich erhöht bei Raumforderungen, die größer als 4 cm und zudem entweder heterogen sind oder eine HU >20 haben. Bei allen anderen Raumforderungen, die nicht in eine dieser beiden Kategorien fallen, ist das Malignitätsrisiko nur gering erhöht. In der Regel ist eine zusätzliche Bildgebung zur weiteren Malignitätsabklärung dann der nächste Schritt [13]. Eine Übersicht zeigt **Abb. 1**.

Umgang mit potenziell malignen Raumforderungen

Heterogene Raumforderungen mit >20 HU und größer als 4 cm haben ein deutlich erhöhtes Malignitätsrisiko [13–15]. Daher ist in diesen Fällen eine sofortige operative Entfernung angezeigt. Vorab sollte ein Staging erfolgen, welches mindestens eine thorakale CT-Bildgebung und/oder ein FDG-PET-CT umfassen sollte [13].

Bei intermediären Raumforderungen kann zur besseren Einschätzung der Dignität ein Steroidprofiling hilfreich sein. Die Guideline gibt eine schwache Empfehlung zur Messung der Sexsteroid- und Vorstufen der Steroidogenese bei Patienten und Patientinnen mit Verdacht auf ein Nebennierenkarzinom [13]. Die Studienlage zu Steroidprofilen ist bislang noch dünn: In einer prospektiven Studie wurde der Nutzen von Urinsteroiden untersucht [16], in einer retrospektiven Studie wurden Plasmasteroidprofile verwendet [17]. In beiden Fällen ist die biochemische Diagnostik allein nicht sensitiv genug, bietet aber in Kombination mit der Bildgebung einen Zusatznutzen. Hier ist allerdings zu bedenken, dass Steroidprofile nur in der Diagnostik des Nebennierenkarzinoms und nicht bei anderen malignen Raumforderungen (beispielsweise Metastasen) sinnvoll sein können. Zudem handelt es

sich um ein Verfahren, das noch nicht weit verbreitet ist.

Hormonelle Abklärung

Grundlage der hormonellen Abklärung ist die sorgfältige klinische Untersuchung, die bei allen Patienten und Patientinnen mit Nebenniereninzidentalom erfolgen sollte.

Hypercortisolismus

Bei allen Patienten und Patientinnen ist laut Guideline die Durchführung des 1-mg-Dexamethason-Hemmtests empfohlen. Einschränkend sind hier lediglich Patienten und Patientinnen mit stark reduzierter Lebenserwartung genannt, bei denen im Einzelfall auf die Durchführung des Tests verzichtet werden kann. Zur Durchführung des Tests erfolgt eine spätabendliche Einnahme von 1 mg Dexamethason; die Blutabnahme am kommenden Morgen sollte nüchtern zwischen 8:00 und 9:00 erfolgen. Bei einem Cortisolwert im Plasma von $\leq 1,8 \mu\text{g/dl}$ ($< 50 \text{ nmol/l}$) kann eine autonome Cortisolsekretion ausgeschlossen werden. Eine weitere biochemische Abklärung eines möglichen Hypercortisolismus beispielsweise durch die Bestimmung des Cortisols im 24-h-Sammelurin oder die spätabendliche Speichelcortisolbestimmung ist laut Guideline nicht standardmäßig vorgesehen [13].

Hyperaldosteronismus

Bei Patienten und Patientinnen mit einer Hypertonie oder unklaren Hypokaliämien sollte zusätzlich der Aldosteron/Renin-Quotient zum Ausschluss eines Hyperaldosteronismus bestimmt werden [13]. Bei der Beurteilung müssen interferierende Medikamente (z. B. diverse Antihypertensiva) berücksichtigt werden [18]. Die weitere Diagnostik richtet sich dann nach dem Testergebnis; hier wird auf entsprechende andere Guidelines verwiesen [19].

Metanephrine

Bei Adenomen mit untypischen Merkmalen für Benignität (z. B. heterogene Adenome) ist es angezeigt, ergänzend ein Phäochromozytom auszuschließen. Hierzu können sowohl die Plasmametaneprine als

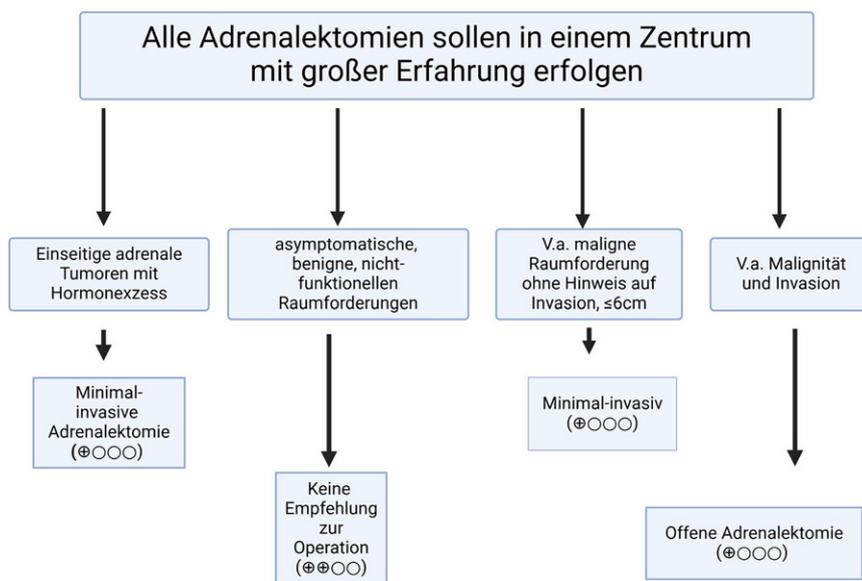


Abb. 2 ▲ Operative Herangehensweise. Erstellt mit Biorender.com

auch die Urinmetanephrine bestimmt werden; es wird keiner Methodik der Vorzug gegeben [13].

Operatives Vorgehen

Eine operative Therapie sollte bei Verdacht auf Malignität erfolgen, sie kann bei Hormonexzess erfolgen und ist nicht empfohlen bei asymptomatischen, benignen, nichtfunktionellen Raumforderungen. Falls eine Adrenalectomie indiziert ist, sollte diese in einem Zentrum mit großer Erfahrung erfolgen. Eine minimalinvasive Herangehensweise ist sowohl bei einseitigen adrenalen Raumforderungen mit Hormonexzess als auch bei malignitätsverdächtigen Raumforderungen ≤ 6 cm ohne Hinweis auf Invasion Mittel der Wahl. Lediglich bei Verdacht auf Malignität und Hinweisen auf Invasion sollte die Operation offen erfolgen [13]. Eine Übersicht zeigt **Abb. 2**.

Nachsorge

Die Nachsorgeempfehlungen der Guideline beziehen sich nur auf Inzidentalome, die nicht operiert werden. Bei eindeutig benignen Raumforderungen ist keine weitere Bildgebung erforderlich; für diese Empfehlung gilt ein hoher Evidenzgrad. Bei intermediären Befunden ist hingegen eine Verlaufsbildgebung nach 6–12 Monaten empfohlen. Diese kann in Form eines

CTs oder MRTs erfolgen. Die Evidenz hierfür ist geringer. Die Verlaufsbildgebung dient dem Ausschluss eines signifikanten Wachstums. Ein signifikantes Wachstum wird hierbei als ein Wachstum von mehr als 20% plus ein Mindestwachstum von 5 mm definiert. Ist diese Schwelle erreicht, sollte die Raumforderung operiert werden. Bei einem Wachstum unterhalb dieser Grenze empfiehlt die Guideline hingegen eine erneute Bildgebung nach 6–12 Monaten [13].

Eine erneute hormonelle Abklärung ist nicht standardmäßig vorgesehen, wenn die initiale Hormondiagnostik unauffällig war. Neue klinische Zeichen oder eine Verschlechterung von Komorbiditäten geben hingegen Anlass zur Wiederholung der Diagnostik [13].

Sonderfälle im Umgang mit Nebenniereninzidentalomen

Patienten mit bilateralen Adenomen

Bei Patienten und Patientinnen mit mehreren Raumforderungen in der Bildgebung gilt zunächst, dass jede Läsion individuell hinsichtlich ihrer Dignität bewertet werden sollte. Hieraus ergibt sich dann auch die folgende Gruppierung:

- Bilaterale, makronoduläre Hyperplasie
- Bilaterale adrenale Adenome
- Morphologisch gleiche, aber nicht adenomtypische Raumforderungen

- Morphologisch verschiedene Raumforderungen

Das klinische und biochemische Assessment sollte identisch sein zu unilateralen Raumforderungen. Lediglich zwei Sonderfälle müssen herausgegriffen werden [13]:

1. Bei einer bilateralen Hyperplasie ohne das Vorliegen einer milden autonomen Cortisolsekretion sollte ergänzend die Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron zum Ausschluss einer kongenitalen adrenalen Hyperplasie erfolgen.
2. Bei bilateralen Metastasen, Lymphomen, inflammatorischen Erkrankungen oder beidseitigen Einblutungen rät die Guideline zum Ausschluss einer Nebenniereninsuffizienz.

Besondere Patientengruppen: junge und ältere Patienten und Patientinnen

Bei jungen und älteren Patienten und Patientinnen sollten einige zusätzliche Aspekte der Guideline beachtet werden. So ist bei Patienten und Patientinnen < 40 Jahren und Schwangeren eine rasche Abklärung geboten, da hier statistisch das Risiko für Malignität höher ist im Vergleich zu anderen Patientengruppen. Bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren sollte zur Vermeidung einer Strahlenbelastung die MRT der CT vorgezogen werden. Bei intermediären Raumforderungen bei den genannten Patientengruppen sollte primär keine Verlaufsbildgebung, sondern eine direkte operative Versorgung erfolgen. Rationale hierfür ist wieder das per se erhöhte Risiko für Malignität [13].

Umgekehrt gilt bei Patienten und Patientinnen eines fortgeschrittenen Patientinalters und Patienten und Patientinnen in generell schlechtem Gesundheitszustand, dass die weitere Abklärung eines Nebenniereninzidentaloms in Anbetracht der klinischen Gesamtsituation erfolgen sollte [13].

Patienten und Patientinnen mit Neudiagnose einer adrenalen Raumforderung und maligner extraadrenaler Grunderkrankung

Eine separate Gruppe stellen Patienten und Patientinnen mit adrenalem Inzidentalom

dar, bei denen bereits eine maligne extraadrenale Grunderkrankung bekannt ist. Generell gilt auch in dieser Gruppe, dass ein weiteres Follow-up nicht nötig ist, wenn sich die Raumforderung radiologisch eindeutig als benigne darstellt. In jedem Fall sollte aber eine Messung der Metanephrine zum Ausschluss eines Phäochromozytoms erfolgen, auch wenn es wahrscheinlich ist, dass es sich bei der Raumforderung um eine Metastase handelt [13].

Sollte die Raumforderung in einer PET-CT-Untersuchung auffallen, so ist ein starker FDG-Uptake suggestiv für eine Metastase. Bei fehlendem oder niedrigem FDG-Uptake ist die Durchführung einer CT ohne Kontrastmittel erforderlich, falls noch nicht erfolgt [13].

Beim weiteren Vorgehen ist zu berücksichtigen, ob sich bei Vorliegen einer malignen adrenalen Metastase das Grundmanagement ändern würde oder nicht. Sollte sich das klinische Management insgesamt nicht ändern, dann kann die adrenale Raumforderung im selben Intervall bildgebend nachgesorgt werden wie die Grunderkrankung. Bei unbestimmten Läsionen hingegen, bei denen sich das klinische Management bei sicherer Kenntnis der Dignität ändern würde, muss die Läsion weiter eingeordnet werden. Dafür stehen folgende drei Optionen zur Verfügung: FDG-PET-CT (falls noch nicht erfolgt), Biopsie oder direkte Operation mit anschließender pathologischer Begutachtung [13].

Biopsie adrener Inzidentalome

Die Biopsie adrener Raumforderungen ist nur in Ausnahmefällen empfohlen [20]. Drei Grundvoraussetzungen sind zu erfüllen, bevor eine Biopsie überhaupt in Betracht werden kann:

1. Die Raumforderung muss hormoninaktiv sein, insbesondere muss ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden.
2. Die Raumforderung darf radiologisch nicht als eindeutig benigne charakterisiert werden.
3. Das klinische Management muss sich durch die Kenntnis der Histologie ändern.

Milde autonome Cortisolsekretion (MACS)

Die milde autonome Cortisolsekretion ist der mit Abstand häufigste hormonelle Befund bei der Abklärung eines Nebenniereninzidentaloms. Daher empfiehlt auch die Guideline zum Cushing-Syndrom immer die Abklärung einer möglichen Cortisolsekretion bei Vorliegen eines Inzidentaloms [21], da in diesen Fällen nicht selten tatsächlich ein Cushing-Syndrom vorliegt [22].

Definition der milden autonomen Cortisolsekretion

Per Definitionem handelt es sich bei Patienten mit MACS um Patienten und Patientinnen ohne klinische Zeichen eines Cushing-Syndroms, aber mit einem pathologischen 1-mg-Dexamethason-Hemmtest (LDDST) (Cortisol > 1,8 µg/dl).

Eine 2022 publizierte große Studie zeigte, dass die Gesamtmortalität bei Patienten und Patientinnen mit autonomer Cortisolsekretion im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit hormoninaktivem Adenom erhöht ist. Auch die Prävalenz von Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus ist erhöht [23]. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit möglicher autonomer Cortisolsekretion (LDDST bis 5 µg/dl) und Patienten und Patientinnen mit autonomer Cortisolsekretion (LDDST ≥ 5 µg/dl). Dies ist wahrscheinlich mitbegründend für den Verzicht auf diese Differenzierung in den revidierten Leitlinien und die reine Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und dem Fehlen einer autonomen Cortisolsekretion.

Weitere diagnostische und klinische Abklärung

Bei Patienten und Patientinnen mit Verdacht auf MACS müssen Ursachen für das Vorliegen eines falsch-positiven 1-mg-Dexamethason-Hemmtests ausgeschlossen sein (z. B. mangelnde Dexamethasonresorption). Im Zweifelsfall muss der Test wiederholt werden. Die Durchführung ergänzender biochemischer Tests, wie des spätabendlichen Speichelcortisols oder

der Bestimmung des Cortisols im 24-h-Sammelurin, kann erfolgen, ist aber nicht standardmäßig vorgesehen. Unbedingt muss aber die Sicherung der ACTH-Unabhängigkeit durch die Bestimmung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) erfolgen.

Wichtig ist das gründliche Screening auf möglicherweise Cortisol-abhängige Komorbiditäten. Hierzu zählen das Screening auf eine arterielle Hypertonie, auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und das Screening auf vertebrale Frakturen [13].

Therapie und Nachsorge bei MACS

Generell gilt auch bei Patienten und Patientinnen mit MACS, dass das klinische Management von der Gesamtsituation des Patienten abhängig ist.

Eine operative Therapie mittels einseitiger Adrenalectomie kann laut Guideline erwogen werden bei relevanten Komorbiditäten und unilateralem Adenom. Die Entscheidung hierfür sollte immer interdisziplinär getroffen werden. Es sind verschiedene Faktoren bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen: Patientenalter, Geschlecht, allgemeiner Gesundheitszustand, Schwere der Komorbiditäten, Schwere des Cortisolexzesses und die Patientenpräferenz. Im Falle einer Operation ist eine endokrinologische Nachsorge auf jeden Fall so lange vorgesehen, bis sich die Hypophysen-Nebennierenachse wieder vollkommen erholt hat.

Sollte keine Operation erfolgen, dann ist eine jährliche klinische Kontrolle vorgesehen. Die Guideline betont, dass diese auch durch Hausärzte und Hausärztinnen erfolgen könne. Eine endokrinologische Vorstellung sollte erst wieder bei klinischer Verschlechterung erfolgen. Eine regelmäßige Wiederholung der biochemischen Diagnostik ist nicht per se vorgesehen [13].

Wichtige Änderungen der aktuellen Guideline im Vergleich zur Version von 2016

Da sich in der revidierten Fassung der Guideline [13] gegenüber der Version von 2016 [12] einige grundlegende Änderungen ergeben haben, sollen diese hier dezidiert beleuchtet werden. Die größten Än-

derungen betreffen drei Bereiche: Umgang mit intermediären CT-Befunden, Klassifikation der milden autonomen Cortisolsekretion, Klassifikation der bilateralen Erkrankung. Während in der Fassung von 2016 pauschal empfohlen wurde, dass bei unklarer Dignität im CT entweder eine zusätzliche Bildgebung, eine Verlaufsbildgebung oder eine Operation erfolgen kann, wird dies in der Fassung von 2023 genauer aufgeschlüsselt. Hier werden spezifische Empfehlungen für verschiedene Szenarien angegeben, was in der klinischen Praxis sicherlich hilfreich ist.

In der Klassifikation der Cortisolsekretion ist es zu einer Vereinfachung gekommen, Die ursprüngliche Unterteilung in eine mögliche autonome Cortisolsekretion und eine autonome Cortisolsekretion wurde aufgegeben; nun werden alle Fälle mit einem pathologischen Dexamethason-Hemmtest als milde autonome Cortisolsekretion klassifiziert. Die Operation als Therapieoption bei MACS wird mehr in den Fokus gerückt.

Bei bilateralen Erkrankungen wurde eine zusätzliche Klassifikation eingeführt, die es in dieser Form in der initialen Version nicht gab. Einen Überblick über alle relevanten Änderungen gibt [Tab. 2](#).

Weiterer Forschungsbedarf und Ausblick

Die Guideline 2023 nennt eine Reihe von offenen Aspekten und hebt insbesondere folgende Bereiche hervor, die randomisierte Studien benötigen, um Empfehlungen

mit höherem Evidenzgrad angeben zu können [13]:

1. Einschätzung der Dignität
 - Evaluation radiologischer Methoden bei adrenalen Raumforderungen mit einer HU > 10
 - Validierung der Steroidmetabolome bei der Bewertung der Malignität des Inzidentaloms
2. MACS
 - Prospektive Studien zur Bewertung der Mortalität und Morbidität der milden autonomen Cortisolsekretion
 - Randomisierte Studien zur Evaluation der Therapieempfehlungen, insbesondere der Adrenalectomie
 - Bewertung des Zusammenhangs zwischen MACS und Osteoporose
 - Evaluation des LDDST zur Diagnosestellung MACS
 - Neue Biomarker zur Diagnosestellung des Cortisolexzesses
3. Chirurgische Verfahren
 - Operationsverfahren bei potenziell malignen, nicht invasiven Raumforderungen: minimalinvasiv vs. robotergesteuert vs. offen
4. Follow-up
 - Langzeitbeobachtung mit jährlicher biochemischer Verlaufskontrolle
 - Langzeitverlauf zu den Aspekten Lebensqualität, mentale Gesundheit, Kognition.

Insbesondere zur Thematik der milden autonomen Cortisolsekretion bedarf es also einer Reihe an Studien, um hier den behandelnden Klinikern und Klinikern evi-

denzbasierte Empfehlungen an die Hand geben zu können.

Kommentar zur Guideline

Die Guideline zum Nebenniereninzidentalom ist eine hilfreiche Unterstützung im Alltag, die dem Kliniker und der Klinikerin viele Empfehlungen – teils mit hohem Evidenzgrad – an die Hand gibt. Die mangelnde Datenlage bedingt in einigen Bereichen aber auch das Fehlen einer eindeutigen Positionierung.

Die aktualisierte Guideline vereinfacht im Vergleich zu Version von 2016 die Klassifikation der autonomen Cortisolsekretion. Dies ist sicherlich in der klinischen Praxis sinnvoll, da sich aus der vorherigen Differenzierung keine klare Änderung des Therapie- oder Nachsorgemanagements ergab. Aufgrund des Mangels an randomisierten Studien kann die Guideline aber nur wenige Empfehlungen zur Therapie dieser Patienten und Patientinnen geben. Dies könnte sich aber gegebenenfalls in den kommenden Jahren ändern: In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Studie mit über 100 Patienten und Patientinnen zeigte sich so beispielsweise eine Verbesserung von Gewicht, Glukosewerten und Blutdruck bei Patienten und Patientinnen mit MACS nach Adrenalectomie [24], was sich auch in einer kürzlich publizierten Metaanalyse bestätigte [25]. In der klinischen Praxis ist auch eine medikamentöse, adrenostatische Therapie eine Option bei Patienten und Patientinnen mit MACS; aufgrund der fehlenden Datenlage [26] kann

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 2 Wichtige Guidelineänderungen		
Version 2016 [12]	Version 2023 [13]	Anmerkung
<i>Substanzielle Änderungen</i>		
Bei unklarer Dignität im CT und hormoneller Inaktivität können folgende drei Optionen bedacht werden: – Direkte zusätzliche Bildgebung – Verlaufsbildgebung mittels CT oder MRT in 6–12 Monaten – Operation	Bei homogenem Inzidentalom, einer HU zwischen 11 und 20 und < 4 cm und hormoneller Inaktivität sollte eine direkte zusätzliche Bildgebung erfolgen. Alternativ ist eine Verlaufsbildgebung möglich. Raumforderung ≥ 4 cm, heterogen oder HU > 20: höheres Malignitätsrisiko, daher ist ein multidisziplinäres Assessment nötig. Die direkte Operation wird häufig das empfohlene Procedere sein, ggf. zusätzliche Bildgebung. Vor einer Operation sollte ein Staging erfolgen. Verlaufsbildgebung nach 6–12 Monaten, wenn keine Operation erfolgt. Andere Raumforderungen: individuelle Herangehensweise, multidisziplinäre Besprechung, oft zusätzliche Bildgebung, Verlaufsbildgebung, wenn keine Operation erfolgt.	Die revidierte Fassung gibt deutlich dezidiere Empfehlungen zum weiteren Procedere bei unklaren Raumforderungen.
Ergebnis des 1-mg-Dexamethason-Hemmtests: Cortisol 1,9–5,0 µg/dl: Klassifikation als <i>possibly autonomous cortisol secretion</i> Cortisol > 5,0 µg/dl: Klassifikation als <i>autonomous cortisol secretion</i>	Ergebnis des 1-mg-Dexamethason-Hemmtests: Cortisol > 1,8 µg/dl: milde autonome Cortisolsekretion, keine weiteren Unterteilungen (weitere Procedere wie oben beschrieben)	Die Klassifikation wurde vereinfacht. Nun werden alle Patienten und Patientinnen mit auffälligem LDDST als MACS bezeichnet.
Individuelle Vorgehensweise bei Patienten und Patientinnen mit autonomer Cortisolsekretion	Die Möglichkeit einer Operation bei MACS sollte in Betracht gezogen werden und multidisziplinär besprochen werden.	Während in der alten Guidelineempfehlung bei MACS keine klaren Therapieempfehlungen ausgesprochen werden, wird in der Revision die Möglichkeit einer Operation betont.
Bei Patienten und Patientinnen mit autonomer Cortisolsekretion sollte ein jährliches klinisches Assessment erfolgen. Je nachdem sollte der potenzielle Nutzen einer Operation überdacht werden.	Bei Patienten und Patientinnen mit MACS sollte ein jährliches klinisches Assessment erfolgen im hausärztlichen Setting (wenn möglich). Bei Verschlechterung sollte eine endokrinologische Wiedervorstellung erfolgen.	–
Patienten und Patientinnen mit bilateralen Adenomen sollten eine identische klinische und biochemische Abklärung erhalten. 17-Hydroxyprogesteron sollte gemessen und eine Nebenniereninsuffizienz ausgeschlossen werden, wenn klinische Symptome bestehen oder bei beidseitigen Einblutungen/infiltrativen Erkrankungen.	Zusätzliche Aspekte: Klassifikation der bilateralen Erkrankung in folgende Gruppen: – Bilaterale makronoduläre Hyperplasie – Bilaterale adrenale Adenome – Morphologisch gleiche, aber nicht adenomtypische Läsionen – Morphologisch verschiedene Läsionen Ausschluss einer Nebenniereninsuffizienz in folgenden Szenarien: bilaterale Metastasen, Lymphome, infiltrative, inflammatorische Erkrankungen, Einblutungen	Die Empfehlungen zur Klassifikation der bilateralen Erkrankung wurde klarer. Neu ist die Einteilung in vier Untergruppen. Auch das hormonelle Assessment ist nun dezidiert dargestellt
<i>Gänzlich neue Empfehlungen</i>		
–	Bei benignen Raumforderungen mit Hormonexzess inklusive MACS sollte eine minimal-invasive Operationstechnik genutzt werden	Zusätzlich aufgrund der Op-Empfehlung bei MACS
–	Patienten und Patientinnen mit MACS sollten postoperativ endokrinologisch nachgesorgt werden	Zusätzlich aufgrund der Op-Empfehlung bei MACS
–	Bei Kindern, Jugendlichen, Schwangeren und Erwachsenen <40 Jahren und uneindeutiger Bildgebung sollte eine Adrenalectomie erfolgen	–
CT Computertomographie, HU Hounsfield Units, LDDST Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest, MACS milde autonome Cortisolsekretion, MRT Magnetresonanztomographie		

die Guideline hierfür aber keine Empfehlung aussprechen. Diese Option könnte aber in der Praxis erwogen werden.

Neu ist die Empfehlung, die Nachsorge der Patienten und Patientinnen mit MACS gegebenenfalls in den hausärztlichen Bereich zu verlagern. Hier muss abgewogen werden zwischen der Menge der Patienten und Patientinnen, die in einer endokrinologischen Praxis versorgt werden können, und der optimalen klinischen Versorgung. In der Praxis kann es sinnvoll sein, ausgewählte Patienten und Patientinnen (z. B. eher junge Patienten und Patientinnen) endokrinologisch nachzusorgen, während die Nachsorge anderer Patienten und Patientinnen eventuell tatsächlich in den hausärztlichen Bereich ausgelagert werden kann.

Fazit für die Praxis

Das Nebenniereninzidentalom ist ein häufiger Befund, der aufgrund der möglichen Malignität und hormonellen Aktivität leitliniengerecht abgeklärt werden sollte. Bei der Durchführung der Bildgebung ist zu beachten, dass die CT-Untersuchung ohne die Gabe von Kontrastmittel erfolgen muss. Die sorgfältige klinische Untersuchung ist bei allen Patienten und Patientinnen indiziert, ebenso die Durchführung des 1-mg-Dexamethason-Hemmtests. Ein Großteil der Patienten wird keine spezifische Nachsorge benötigen. Eine bildgebende Nachsorge ist bei intermediären/unklaren Befunden erforderlich. Ein jährliches klinisches Follow-up muss bei Patienten und Patientinnen mit milder autonomer Cortisolsekretion erfolgen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Leah Braun
Ziemssenstraße 5, 80336 München,
Deutschland
Leah.Braun@med.uni-muenchen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Braun gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

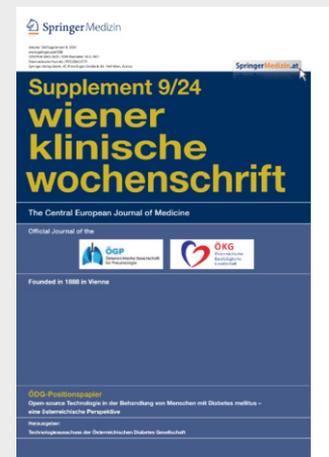
Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD et al (2011) Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(4):894–904
2. Geelhoed GW, Drury EM (1982) Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery* 92(5):866–874
3. Morimoto S, Aoshi H, Hirano A, Komura T, Kyoku I, Okawa T et al (1988) Adrenal incidentaloma: report of eight cases. *Hinyokika Kyo* 34(3):423–428
4. Jing Y, Hu J, Luo R, Mao Y, Luo Z, Zhang M et al (2022) Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med* 175(10):1383–1391
5. Hanna FWF, Hancock S, George C, Clark A, Sim J, Issa BG et al (2022) Adrenal Incidentaloma: Prevalence and Referral Patterns From Routine Practice in a Large UK University Teaching Hospital. *J Endocr Soc* 6(1):bvab180
6. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A et al (2006) Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 29(4):298–302
7. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B (1995) Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 16(4):460–484
8. Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T (2020) A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J* 67(2):141–152
9. Sconfienza E, Tetti M, Forestiero V, Veglio F, Mulatero P, Monticone S (2023) Prevalence of Functioning Adrenal Incidentalomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 108(7):1813–1823
10. Calissendorff J, Juhlin CC, Sundin A, Bancos I, Falhammar H (2021) Adrenal myelolipomas. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(11):767–775
11. Iñiguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA, Hartman RP, Dean DS, Thomas MA et al (2018) Clinical, Biochemical, and Radiological Characteristics of a Single-Center Retrospective Cohort of 705

Open-source-Technologie in der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus – eine österreichische Perspektive

ÖDG-Positionspapier



Automatisierte Insulinabgabesysteme (AID-Systeme) unterstützen Menschen mit Diabetes. Aufgrund von Barrieren in der Verfügbarkeit hat sich die Nutzung von Open-source-AID-Systemen entwickelt. Ihre Verwendung erfolgt auf eigene Verantwortung, da es kein offizielles Zulassungsverfahren gibt – mit Folgen für die Praxis.

Weiter lesen →



<https://bit.ly/3TmQLm>

Kietaibl AT, Schütz-Fuhrmann I, Bozkurt L et al. (2024) Positionspapier: Open-source-Technologie in der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus – eine österreichische Perspektive. Wien Klin Wochenschr 136 (Suppl 9): 467–477

- Large Adrenal Tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2(1):30–39
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A et al (2016) 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* 175(2):G1:g34
 13. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J et al (2023) European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 189(1) (G1–g42)
 14. Bancos I, Taylor AE, Chortis V, Sitch AJ, Jenkinson C, Davidge-Pitts CJ et al (2020) Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(9):773–781
 15. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K (2007) The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 14(3):587–599
 16. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libe R, Hughes BA et al (2011) Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 96(12):3775–3784
 17. Berke K, Constantinescu G, Masjkur J, Kimpel O, Dischinger U, Peitzsch M et al (2022) Plasma Steroid Profiling in Patients With Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 107(3):e1181–e92
 18. Fuss CT, Hahner S, Heinrich DA, Adolf C (2022) Conn's syndrome-Frequent and still too rarely diagnosed to underdiagnosed. *Internist (berl)* 63(1):25–33
 19. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA (2021) Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(12):876–892
 20. Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivianis DA, Alahdab F, Arlt W et al (2016) Diagnosis Of Endocrine Disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 175(2):R65–80
 21. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1526–1540
 22. Braun LT, Vogel F, Zopp S, Marchant Seiter T, Rubinstein G, Berr CM et al (2022) Whom should we screen for Cushing's syndrome: The Endocrine Society Practice Guideline Recommendations 2008 revisited. *J Clin Endocrinol Metab*
 23. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA et al (2022) Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(7):499–508
 24. Koh JM, Song K, Kwak MK, Suh S, Kim BJ, Sung TY et al (2024) Adrenalectomy Improves Body Weight, Glucose, and Blood Pressure Control in Patients With Mild Autonomous Cortisol Secretion: Results of a Randomized Controlled Trial by the Co-work of Adrenal Research (COAR) Study. *Ann Surg* 279(6):945–952
 25. Khadembashiri MM, Mohseni S, Harandi H, Sani PM, Khadembashiri MA, Atlasi R et al (2024)

The current guideline on adrenal incidentaloma

Adrenal incidentalomas are increasingly diagnosed due to a rise in abdominal imaging. Therefore, a dedicated European Society of Endocrinology guideline was written in 2016 and recently updated in 2023. A multidisciplinary assessment of these incidentalomas should be carried out if malignancy or hormonal secretion are suspected. Up to 10% of incidentalomas are malignant. The most important imaging method for assessing dignity is computed tomography without contrast medium as homogeneity and Hounsfield units (HU) can be ideally assessed. Approximately 50% of all adrenal adenomas are characterized by mild autonomous cortisol secretion. Therefore, a 1 mg dexamethasone suppression test should be performed in all cases. Further biochemical testing (exclusion of pheochromocytoma, aldosterone-renin ratio, steroid profiling) is recommended in selected cases. An incidentaloma that is hormonally inactive and clearly benign on imaging does not require treatment or further follow-up. If malignancy is suspected, an adrenalectomy should be performed. Adrenalectomy should be performed minimally invasively if the mass is ≤ 6 cm and non-invasive; otherwise, open surgery must be performed. Further imaging with CT or MRI after 6–12 months should be conducted for all intermediate cases. If there is a significant growth of more than 20%, immediate surgery should be performed. Further biochemical testing should only be considered if there is a worsening or new clinical symptoms. There is a particular need for research in the treatment of adrenal incidentalomas with mild autonomous cortisol secretion, as there is currently a lack of studies for evidence-based recommendations.

Keywords

Mild autonomous cortisol secretion · Cushing's syndrome · Pheochromocytoma · Adrenal mass · Adrenal carcinoma

Comparison of adrenalectomy with conservative treatment on mild autonomous cortisol secretion: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 15:1374711

26. Prete A, Bancos I (2024) Mild autonomous cortisol secretion: pathophysiology, comorbidities and management approaches. *Nat Rev Endocrinol*

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.