DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 33; Ausgabe 05 / 2014

Substitutionstherapie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz

Zusammenfassung: Eine schwere primäre oder sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (NNRI) verläuft unbehandelt letal. Durch Glukokortikoid-Substitution mit Hydrokortison (= Kortisol) oder Prednisolon sowie die zusätzliche Einnahme von Fludrokortison (9-alpha-Fluor-Kortisol) als Aldosteronersatz bei primärer NNRI haben solche Patienten grundsätzlich eine normale Lebenserwartung und eine gute Lebensqualität. Bei einem Teil der Frauen mit zusätzlicher Ovarialinsuffizienz kann mit dem adrenalen Prä-Androgen Dehydroepiandrosteron (DHEA) die Lebensqualität weiter verbessert werden. Das wichtigste Problem in der Therapie der NNRI besteht darin, die Glukokortikoid-Dosis bei akutem Stress, fieberhaften oder anderen schweren interkurrenten Erkrankungen zu erhöhen. In diesen Situationen sezernieren gesunde Nebennieren deutlich mehr Hydrokortison als unter Ruhebedingungen. Patienten und Ärzte müssen geschult werden, die Glukokortikoid-Dosis bedarfsgerecht zu erhöhen – bei drohender „Addison-Krise" durch parenterale Zufuhr und Volumenersatz. Schnellinformationen in akuten Situationen sind im Internet über www.adrenal-crisis.org abzurufen.

Man unterscheidet zwischen der *primären* Nebennierenrinden-Insuffizienz (pNNRI), bei der die Nebennieren selbst erkrankt sind und der *sekundären* sNNRI, bei der der endogene hypophysäre Stimulus der NNR durch das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) reduziert ist oder fehlt. Die sNNRI kann verursacht sein durch Erkrankungen der Hypophyse oder des Hypothalamus. Häufiger entsteht sie iatrogen durch eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden (GK), z.B. bei Rheumatoider Arthritis, anderen Autoimmunerkrankungen oder Tumorerkrankungen.

Eine hochgradige oder vollständige pNNRI verläuft unbehandelt tödlich. Die Substitutionsbehandlung mit *Hydrokortison* (HK) und dem mineralokortikoid wirkenden *Fludrokortison* (Aldosteron-Ersatz) ist eine lebenserhaltende und in Akutsituationen lebensrettende endokrinologische Pharmakotherapie, die den Betroffenen prinzipiell eine normale Lebenserwartung mit guter Lebensqualität gibt.

Die endogene sNNRI als Folge von Hypophysenerkrankungen ist oft mit Insuffizienz auch anderer Hormonachsen der Hypophyse assoziiert. Die Symptome sind deshalb variabler und meist deutlich verschieden von denen der pNNRI.

Die iatrogene sNNRI betrifft in der Regel nur die ACTH-NNR-Achse und ist abhängig von Dosierung und Dauer der GK-Therapie der Grunderkrankung. Bei längerer hoch dosierter GK-Therapie – z.B. über mehrere Wochen bis Jahre mit Prednisolon-Tagesdosen > 10 mg – werden die klinischen Symptome oft von Zeichen des iatrogenen Cushing-Syndroms überlagert. Solange die GK-Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung durchgeführt wird, ersetzt das synthetische Steroid Prednisolon die endogene HK-Sekretion. Zeichen der NNRI treten erst dann auf, wenn diese Therapie beendet oder zu schnell

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

„ausgeschlichen“ wird. Dabei spielt die Indikation und die Befindlichkeit des Patienten eine Rolle.

Eine ausführliche Darstellung der Symptomatik und verschiedenen Ursachen der NNRI findet sich in Lehrbüchern oder Übersichtsarbeiten (1-3).

Glukokortikoid-Substitution bei pNNRI: Die meisten Patienten mit pNNRI leiden an Morbus Addison (Zerstörung der Nebennieren durch einen Autoimmunprozess, Tuberkulose oder andere Ursachen) oder sie sind aus unterschiedlichen Gründen bilateral adrenalektomiert, z.B. wegen Morbus Cushing oder wegen bilateraler Nebennierenmetastasen.

Die Basis-Substitution im täglichen Leben erfolgt bei den meisten Patienten mit HK oral (verschiedene Generika) und mit Fludrokortison (Astonin® H). HK hat eine Halbwertszeit von 50-100 Minuten. Die biochemischen und klinischen Effekte halten jedoch länger an, da HK nach Bindung an den intrazellulären GK-Rezeptor viele verschiedene Gene transaktiviert oder transreprimiert. Die hierdurch vermehrt oder vermindert gebildeten Proteine haben meist deutlich längere Halbwertszeiten als HK im Blut. Die Regeldosis von HK beträgt 15-25 mg/d, aufgeteilt in 2-3 Einzeldosen (z.B. morgens-mittags-abends 15-10-0 mg oder 15-5-5 mg oder 10-10-5 mg oder 10-5-0 mg). Die erste Dosis sollte sehr früh am Morgen eingenommen werden. Es gibt keinen Laborparameter, mit dem man die „richtige“ Tagesdosis überprüfen kann. Das Plasma-ACTH ist bei unbehandelter pNNRI und auch früh morgens vor der ersten HK-Dosis deutlich bis stark erhöht und fällt nach jeder Einzeldosis HK ab. Die Richtschnur ist das Befinden des Patienten (Wachheit, Leistungsfähigkeit etc.). Die richtige Dosis ist die kleinste Dosis HK, mit der ein gutes Befinden erreicht wird (1). Überdosierungen sind aus metabolischen Gründen und zur Prävention einer Osteoporose zu vermeiden.

Prednisolon (Einmaldosis von 3-5 mg morgens) ist zur Substitution ebenfalls geeignet (3). Auf dem Markt sind generische Tabletten zu 1, 2, 5 und 10 mg. Prednisolon hat eine längere Halbwertszeit und Wirkdauer als HK. Die in den meisten Lehrbüchern oder Publikationen angegebene Wirkstärke: 1 mg Prednisolon entspricht 4 oder 5 mg HK, muss wahrscheinlich durch das Verhältnis 1:6 ersetzt werden (4).

Neuerdings ist ein retardiertes HK-Präparat (Plenadren®) auf dem Markt, das in der Regel nur einmal am Tag eingenommen wird (5). Es ist in einer Studie jedoch nur mit dreimal täglich dosiertem, nichtretardiertem HK verglichen worden und dürfte im Vergleich mit Prednisolon keine Vorteile bieten. Mehrere Autoren der einzigen Studie, auf der die Zulassung dieses Präparats durch die EMA beruhte, sind Miteigentümer (equity interest) der Herstellerfirma (5).

Plenadren® ist etwa 20mal teurer als unretardiertes HK und ca. 100mal teurer als äquipotente Dosen Prednisolon (s. Tab. 1). Wir halten deshalb die Verordnung dieses Präparats außerhalb von weiteren Studien für nicht gerechtfertigt.

Mineralokortikoid-Substitution bei pNNRI: Fludrokortison (Astonin® H) ist als Aldosteron-Ersatz ein synthetisches Hormon mit erstaunlichen Wirkungen. Vor 55 Jahren eingeführt, hat es die Behandlung von Addison-Patienten entscheidend verbessert. Das Fluor-Atom in Stellung 9 des HK-Moleküls führt

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

dazu, dass es ähnlich wie Aldosteron ungehindert den Mineralokortikoid (MK)- oder Aldosteron-Rezeptor in den Zellen des distalen Nierentubulus und Sammelrohrs besetzen kann. Dagegen wird das physiologische HK nach Eintritt in diese Zellen weitgehend durch das Enzym 11-Hydroxysteroid-Dehydrogenase inaktiviert. Aldosteron, Fludrokortison und HK haben eine annähernd gleiche Affinität zum MK-Rezeptor. HK hat dennoch eine schwache MK-Wirkung (6): 1 µg Fludrokortison entspricht etwa 400 µg HK. Die Regeldosis von Fludrokortison ist 50-200 µg/d (1/2-2 Tabletten zu 100 µg Astonin® H) als Einzeldosis. Fludrokortison gleicht das Natriumdefizit bei pNNRI durch vermehrte renale Rückresorption von Natrium aus und normalisiert das erhöhte Serum-Kalium. Wegen des Natriumdefizits bei unbehandelter pNNRI ist die Reninkonzentration oft stark erhöht. Die richtige Dosis Fludrokortison ist diejenige, die das Plasma-Renin in den oberen Normbereich senkt. Zu niedriges Renin zeigt Übertherapie an und ist oft mit erhöhtem Blutdruck assoziiert. Nach Beginn der Therapie mit Fludrokortison oder nach Dosisänderungen ist die Messung von Renin erst nach 2-3 Wochen sinnvoll, da der Feedback-Effekt des MK auf die Reninsekretion nicht direkt (wie beispielsweise von HK auf ACTH), sondern indirekt über das extrazelluläre Volumen erfolgt (7).

Prednisolon hat nur geringe mineralokortikoide Wirkungen. Deshalb muss bei GK-Substitution mit Prednisolon die Fludrokortison-Dosis etwas höher sein (100-250 µg/d) als bei Substitution mit HK.

Substitution adrenaler (Prä-)Androgene bei pNNRI: Die Substitution von *Dehydroepiandrosteron (DHEA)* ist erst seit ca. 15 Jahren üblich, aber nicht so wichtig wie die Substitution von GK und MK (8). DHEA wird von der Zona reticularis der Nebennieren sezerniert und bei NNRI meist gar nicht. In der Körperperipherie (z.B. Fettgewebe, Muskulatur) wird DHEA in geringen Mengen in Testosteron und Estradiol umgewandelt, scheint aber im Gehirn eigenständige psychotrope Effekte zu haben. Besonders jüngere Frauen ohne Ovarialfunktion (z.B. autoimmun bedingte Ovarialinsuffizienz oder Zustand nach Ovarektomie) können sich unter Substitution mit DHEA (25-50 mg oral, einmal am Tag) besser fühlen. Ein geeigneter Laborparameter zur Überprüfung der Dosierung ist die gelegentliche Messung von DHEA-Sulfat (DHEA-S) im Serum (8, 9). Die Konzentration sollte im niedrigen bis mittleren Normbereich für das Lebensalter der Patient(inn)en liegen (8). Ein günstiger klinischer Effekt von DHEA bei NNRI wurde nicht in allen Studien bestätigt (10).

DHEA ist in Deutschland nicht als Arzneimittel, sondern als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt. Wegen des niedrigen Preises hat bisher kein forschender pharmazeutischer Unternehmer aufwändige Studien finanziert und die Zulassung als Arzneimittel beantragt. Die Qualität der in Supermärkten erhältlichen Präparate, die für „Anti-Aging“ angepriesen werden, ist unterschiedlich. DHEA sollte in Apotheken gekauft werden. In der Regel werden die (geringen) Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet.

Glukokortikoid- und DHEA-Substitution bei sNNRI: Bei endogener sNNRI (Hypophysenerkrankungen) ist die GK-Therapie ähnlich wie bei pNNRI. Bei nur partiellem GK-Defizit reicht oft eine morgendliche Einzeldosis HK aus. Bei kompletter Insuffizienz gelten die gleichen Dosierungsrichtlinien wie bei pNNRI. Aus unserer Sicht ist Prednisolon in morgendlicher Einzeldosis von 2,5-5 mg für Patienten mit sNNRI gut geeignet. Die Aldosteronsekretion ist bei sNNRI bei vielen Patienten zwar auch etwas beeinträchtigt. Eine MK-Substitution mit Fludrokortison ist jedoch nur

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

sehr selten indiziert, z.B. bei sehr niedrigem Blutdruck.

Die Therapie mit DHEA ist bei Patientinnen mit sNNRI und zusätzlicher Gonaden-Insuffizienz indiziert. Bei Männern, die wegen sekundärem Hypogonadismus mit Testosteron substituiert werden, ist DHEA vermutlich wenig wirksam. Die unterschiedliche Effektivität von DHEA bei Frauen versus Männern, pNNRI versus sNNRI, mit versus ohne Hypogonadismus ist nicht überzeugend dokumentiert.

Glukokortikoid-Substitution bei iatrogener sNNRI: Bei allen Patienten, die supraphysiologische Dosen GK erhalten, ist die ACTH-Sekretion und damit die endogene adrenale GK-Sekretion supprimiert. Das trifft zu für Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon, intramuskulär oder perivertebral verabreichtes Triamcinolon, aber auch für hoch dosierte inhalierte Kortikoide beim Asthma bronchiale. Wird die Kortikosteroid-Therapie nicht länger als ca. zwei Wochen durchgeführt, setzen danach ACTH- und HK-Sekretion spontan wieder ein. Wird jedoch eine solche Therapie nach erheblich längerer Zeit beendet, ist es notwendig, für einige Zeit morgens weiterhin 5 mg oder 4 mg oder 2,5 mg Prednisolon zu substituieren. Schließlich sollte nach 48 Stunden Substitutionspause das basale HK im Serum gemessen oder ein ACTH (Synacthen®)-Stimulationstest durchgeführt werden, um zu erkennen, ob die NNR-Funktion wiederhergestellt ist. Während der Therapie mit GK in Tagesdosen > 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent ist es nicht sinnvoll zu versuchen, eine NNRI nachzuweisen oder auszuschließen. Das „Ausschleichen“ einer GK-Therapie richtet sich mehr nach der Aktivität der Grunderkrankung als nach endokrinologischen Überlegungen.

Oft werden bei Gelenkbeschwerden perivertebral oder intra/periartikulär Kristallsuspensionen von Prednisolon, Triamcinolon-Azetat oder anderen Depot-Kortikosteroiden injiziert. Für einige Wochen danach ist das HK im Serum fast immer extrem niedrig. Solange das injizierte Steroid noch im Blut zirkuliert, tritt keine NNRI auf, und nach einmaliger Injektion solcher Depot-Steroide erholt sich die NNR-Funktion allmählich wieder. Werden diese Injektionen aber innerhalb von Monaten mehrfach wiederholt, kann bei Beendigung dieser Therapie eine sNNRI auftreten. Patienten sollten über eine solche Steroid-Therapie besser aufgeklärt werden und eine Medikationskarte erhalten. Der oft gehörte Hinweis, diese Injektionen hätten ausschließlich eine lokale Wirkung, ist falsch.

Dosisanpassung bei Stress und Notfalltherapie bei „Addison-Krise“: Gesunde Nebennieren sezernieren bei intermittierend stärkerer körperlicher und auch psychischer Belastung, bei Infekten und perioperativ das Mehrfache von HK als im „Normalzustand“. Die normale Sekretion beträgt 10-20 mg am Tag. Bei großem Stress oder hohem Fieber steigt die HK-Sekretion oft auf über 100 mg. Patient(inn)en mit NNRI müssen geschult werden, um in solchen Ausnahmesituationen die Dosis anzupassen. Die meisten bedauerlichen Komplikationen oder sogar Todesfälle bei NNRI ereignen sich, weil in Notfallsituationen die Substitutionsdosis unzureichend erhöht wurde, sei es durch mangelhafte Schulung der Patienten oder fehlendes Wissen beim behandelnden medizinischen Personal.

Bei besonderen Belastungen, wie längeren Wanderungen, sollen Patienten mit NNRI die GK-Dosis verdoppeln, bei fieberhaften Infekten die Dosis verdreifachen. Kurzzeitige Erhöhung der Dosis hat keine nachteiligen Wirkungen, da nur der physiologische Zustand imitiert wird. Bei Übelkeit und Erbrechen kann es jedoch mit der oralen Substitution schnell kritisch werden. Besteht keine Diarrhö,

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

können ein- bis zweimal pro Tag Prednisolon-Suppositorien zu 100 mg (Rectodelt®) eingeführt werden (1). Die Patienten können auch in die Selbst-Injektion (i.m., s.c.) von HK oder Prednisolon eingewiesen werden (3). Bei Verschlechterung des Befindens (Müdigkeit, Schwäche, niedriger Blutdruck, schneller Puls) oder wenn Zweifel bestehen, dass sich die Situation mit self-management bewältigen lässt, sollten die Patienten so schnell wie möglich ein Krankenhaus mit endokrinologischer Kompetenz oder eine entsprechende Praxis aufsuchen. Dort kann sofort 100 mg HK oder 25 mg Prednisolon i.v. injiziert oder infundiert werden. Meist ist auch die Infusion von 0,9%iger NaCl-Lösung als Volumenersatz indiziert. Solange supraphysiologische HK-Dosen verabreicht werden, ist Fludrokortison nicht erforderlich. Ist die Notfallsituation behoben, kann wieder zur Basis-Substitution zurückgekehrt werden.

Eine wenig bekannte Komplikation bei Patienten mit partieller sNNRI ist eine (oft rezidivierende) symptomatische Hyponatriämie in Stresssituationen. Sie entsteht durch eine Enthemmung der Vasopressinsekretion infolge HK-Mangels. Meistens ist bei diesen Patienten die sNNRI noch gar nicht diagnostiziert worden. Nach Gabe von niedrig dosiertem HK oder Prednisolon kommt es zur Wasserdiurese, und die Hyponatriämie wird korrigiert. Bei Verdacht auf diese Ursache einer Hyponatriämie muss die Diagnose durch eine entsprechende Hormondiagnostik bestätigt oder ausgeschlossen werden. Dauerhafte GK-Subsitution verhindert erneute Rezidive des Hyponatriämie-Syndroms (11).

Alle Patienten mit chronischer NNRI sollten einen Notfallausweis mit sich führen und/oder ein Halsband mit Karte tragen, das auf die substitutionspflichtige Erkrankung hinweist (3). Per Internet können sich Patienten und Ärzte mit wenig endokrinologischer Erfahrung über www.adrenal-crisis.org schnell über die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen informieren.

Literatur

1. Oelkers,W.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1206. Link zur Quelle
2. Arlt, W., undAllolio, B.: Lancet 2003, **361**, 1881. Link zur Quelle
3. Quinkler, M., etal.: Dtsch. Arztebl. Int. 2013, **110**, 882. Link zur Quelle
4. Caldato,M.C., et al.: Arg. Bras. Endocrinol. Metab. 2004, **48**, 705. Link zur Quelle
5. Johannsson,G., et al.: J. Clin.Endocrinol. Metab. 2012, **97**, 473. Link zur Quelle
6. Oelkers,W., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, **78**, 928. Link zur Quelle
7. Oelkers,W., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, **75**, 259. Link zur Quelle
8. Arlt,W., et al.: N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 1013. Link zur Quelle
9. Binder, G., etal.: J. Clin. Endocrinol.Metab. 2009, **94**, 1182. Link zur Quelle
10. Alkatib, A.A., et al.: J. Clin. Endocrinol.Metab. 2009, **94**, 3676. Link zur Quelle
11. Diederich, S.,et al.: Eur. J. Endocrinol. 2003, **148**, 609. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Tageskosten der Substitution bei Nebennierenrinden-Insuffzienz

Kortikosteroid	Dosis	Kosten (ca.)
Glukokortikoide		
Hydrokortison unretardiert	25 mg	1 €
Hydrokortison retardiert (Plenadren®)	25 mg	20 €
Prednisolon	5 mg	0,16 €
Mineralokortikoid		
Fludrokortison (Astonin® H)	0,15 mg	1 €
(Prä-)Androgen		
Dehydroepiandrosteron = DHEA	25 mg	0,20 €

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.