

Rund um die Cortisontherapie

Breites Spektrum an Nebenwirkungen und Langzeitfolgen

Die Entdeckung des Cortisons und die Synthetisierung seiner Derivate gehört unstrittig zu den grossen Entdeckungen der Medizin. 1948 erfolgte erstmals bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis die Anwendung, 1950 erhielt die Forschergruppe um den schweizerischen Chemiker Tadeusz Reichstein den Nobelpreis für Medizin und Physiologie für ihre Forschung (1). Aufgrund seiner antiinflammatorischen, antiallergischen und immunsuppressiven Eigenschaften findet es weiterhin breite Anwendung bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und rheumatologischen Erkrankungen.

Dem steht jedoch eine Vielzahl an Nebenwirkungen und Langzeitfolgen entgegen. Aufgrund seines breiten Einsatzes im klinischen Alltag – geschätzt nehmen inzwischen bis zu 1% der Bevölkerung beziehungsweise bis über 2.5% der über 70-jährigen eine Dauersteroidtherapie ein – bedarf es Empfehlungen zur Initiierung, aber auch zum Stoppen einer Steroidtherapie, worüber dieser Artikel eine Übersicht geben soll (2–4).

Physiologie

Glukocorticoide beeinflussen über die Bindung an intrazelluläre Glukocorticoidrezeptoren eine Vielzahl von Stoffwechselvorgängen. Sie modulieren die Expression von circa 10% aller Gene, fördern Proteinkatabolismus und Gluconeogenese, Immunsystem und Entzündungsreaktion werden gehemmt (5). Die Synthese von Cortisol (Hydroxycortison) in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse gesteuert und weist eine circadiane Rhythmik auf. Das Minimum der endogenen Glucocortikoidproduktion ist um Mitternacht zu beobachten, das Maximum in den frühen Morgenstunden zwischen 6 und 8 Uhr. Im Ruhezustand beträgt die tägliche Cortisolproduktion der Nebennierenrinde etwa 10 bis 25 mg, in Stresssituationen bis zu zehnfach mehr (6,9). Die physiologischen Effekte der Glukocorticoide und die sich ebenso hieraus ergebenden Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Eigenschaft des Cortisols, neben der glukocorticoiden auch eine geringe mineralocorticoide Wirkung zu besitzen, kann bei der Substitutionstherapie zwar erwünscht sein, bei der Anwendung als Antiphlogistikum oder Immunsuppressivum ist sie aber ungünstig, weshalb synthetische Steroide mit günstigerem Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil entwickelt wurden.

Die zur Therapie verwendeten synthetischen Steroide unterscheiden sich vom körpereigenen Cortisol hinsichtlich der glukocorticoiden und mineralocorticoiden Wirkung sowie der Affinität zum Glucocortikoidrezeptor und ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften. Sie unterliegen denselben Metabolisierungsvorgängen wie die endogenen Glukocorticoide. Die Potenz der synthetischen Glukocorticoide wird durch ihre Affinität zum Steroidrezeptor und die Wirkdauer bestimmt (9, 10).



pract. med. Mile Vidovic
St. Gallen



Dr. med. Stefan Bilz
St. Gallen

Der Grossteil des endogenen Cortisols ist proteingebunden, synthetische Steroide binden nur schwach an Albumin oder zirkulieren frei (11–13). In der Halbwertszeit unterscheiden sich die synthetischen Steroide stark von- und untereinander, weisen aber insgesamt eine längere Halbwertszeit als die des Cortisols (circa 80 Minuten) auf (11). Für die Entwicklung von Nebenwirkungen spielt die teilweise genetisch determinierte Metabolisierung der Steroide eine entscheidende Rolle und Individuen mit einer längeren Metabolisationszeit neigen zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen (11, 14). Auch Medikamenteninteraktionen müssen beachtet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4, z.B. Itraconazol oder Ritonavir als Teil einer HAART, können bereits kleine orale Dosen Methylprednisolon und sogar topische, nasal oder inhalativ applizierte Glukocorticoide zu einem iatrogenen Cushing-Syndrom führen. Generell können auch hochdosierte topische Steroide (dermal, nasal, pulmonal, enteral) zu typischen Nebenwirkungen bzw. einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz führen.

Nebenwirkungen der Steroidtherapie

Aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums ist der therapeutische Einsatz von Glukocorticoiden in supraphysiologischer Dosis mit einer Vielzahl an unerwünschten Wirkungen assoziiert (Tab. 1).

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist neben der Dauer der Steroidtherapie und substanzspezifischen Eigenschaften wie Halbwertszeit und Wirkstärke des verwendeten Präparats massgeblich von der Dosis abhängig (17, 18). Während das Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei Einnahme einer supraphysiologischen Dosis regelhaft ist, können bei einer Langzeittherapie auch bei Dosierungen unter der sogenannten Cushing-Schwellendosis von 7.5 mg Prednisonäquivalent bereits typische Folgen auftreten. Diese Schwellendosis, ab der Nebenwirkungen auftreten, unterliegt zudem einer grossen interindividuellen Variabilität.

Synthetische Glukocorticoide weisen keine signifikante mineralocorticoide, androgene oder östrogene Wirkung auf, so dass die

TAB. 1 Glucocortikoidwirkung und unerwünschte Wirkungen:

Organsystem	Natürliche Glucocortikoidwirkung	Unerwünschte Wirkung systemisch verabreichter Steroide
Herz-Kreislauf-System	Gesteigerte Katecholaminempfindlichkeit, Vasokonstriktion	Erhöhung des kardiovaskulären Risikos Hypertonie Vorzeitige Atherosklerose Kardiovaskuläre Events (Infarkt/Stroke), Herzinsuffizienz, Arrhythmien
Kohlenhydratstoffwechsel	Hyperglykämisch, diabetogen Gesteigerte hepatische Gluconeogenese, reduzierte periphere Glucoseaufnahme Abnehmende Insulinempfindlichkeit	Lipidstörungen Diabetes mellitus (Insulinresistenz, Hyperinsulinämie) Gewichtszunahme und cushingoides Erscheinungsbild Vermeehrt abdominales Fettgewebe Büffelnacken
Fettstoffwechsel	Lipolytisch, gesteigerter Fettabbau an den Extremitäten, zentrale Fettverteilung	Mondgesicht Hypokaliämie Hypernatriämie Volumenüberschuss
Elektrolytstoffwechsel	natriumretinierend, kaliuretisch hypokalzämisch durch verringerte Calciumresorption	Myopathie
Eiweißstoffwechsel	katabol, proteolytisch	Osteoporose Avaskuläre/aseptische Nekrose Wirbelfrakturen (unabhängig von Osteoporose)
Knochenstoffwechsel	Hemmung von Osteoblasten und Vitamin D Aktivierung	Höheres Infektionsrisiko Opportunistische Infektionen Herpes zoster Tuberkulose-Reaktivierung
Blut und Knochenmark	Immunsuppressiv, entzündungshemmend, antiallergisch Abnahme der Leukozyten (basophil und eosinophil), der Monozyten und Lymphozyten, Verringerung der endogenen Pyrogene Interleukin 1 und 6 Zunahme der neutrophilen Granulozyten, der Erythrozyten und Thrombozyten	Euphorie Dysphorie/Depression Insomnie Manie/Psychose Pseudotumor cerebri Kognitionsstörung
Nervensystem	psychotrop, stimulierend	Therapeutisch eingesetzt bei Hirnödemen
Zellmembran	Membranstabilisierende Wirkung, Permeabilitätsabnahme	Gastritis Peptische Ulcera Pankreatitis Steatohepatitis Darmperforationen
Gastrointestinal		Katarakt Glaukom
Auge		Amenorrhoe/Infertilität Acne vulgaris Intrauterine Wachstumsverzögerung
Geschlechtshormone		Hautatrophie durch Kollagensynthesestörung Purpura Gestörte Wundheilung Nicht-Melanom-Karzinome
Antiproliferativ		Nebennierenrindeninsuffizienz
Nebennierenrinde/ Hypothalamus/ Hypophysenvorderlappen	Rückkopplungsmechanismus	

modifiziert nach (7,8)

Mehrheit der Nebenwirkungen bei chronisch therapeutischem Einsatz auf die Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNR-Achse) und die Entwicklung des iatrogenen Cushing-Syndroms durch den Glucocortikoidüberschuss zurückzuführen ist.

Das Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus verdoppelt sich unter einer pharmakologischen Steroidtherapie. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes muss immer mit einer Verschlechterung der Stoffwechselkontrolle gerechnet werden und Betroffene müssen unbedingt auf diese Nebenwirkung hingewiesen werden. Dies gilt auch für die Verwendung intraartikulär oder intra-

muskulär applizierter Präparate. Für das tageszeitliche Muster des Blutzuckeranstiegs ist die Pharmakokinetik des verwendeten Glucocorticoids massgeblich. Bei der morgendlichen Gabe von mittellang wirksamen Präparaten (Prednison/-solon) ist unmittelbar ein starker Blutzuckeranstieg im Tagesverlauf typisch, wohingegen die Nüchternblutzuckerwerte morgens aufgrund der im Verlauf eintretenden sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz oft normal oder nur leicht erhöht sind. Dem ist sowohl bei der Diagnose (Blutzuckermessung nachmittags, Nüchternblutzucker und HbA_{1c} ungeeignet) als auch Therapie (Insulingabe morgens und mittags, Basisinsuline abends ungeeignet) Rechnung zu tragen. Langwirksame Präparate

(z.B. Dexamethason) oder Depotpräparate (z.B. intraartikuläres Triamcinolon) führen zu einer postprandial akzentuierten, dauerhaften Blutzuckererhöhung. Ebenso kann eine bekannte Hypertonie durch die residuelle mineralocorticoide Wirkung mit konsekutiver Natrium- und Wasserretention und den vasokonstriktorischem Effekt entgleisen oder eine arterielle Hypertonie neu auftreten.

Bei länger anhaltendem Steroidexzess treten die chronischen Nebenwirkungen in den Vordergrund. Bedeutend ist eine deutliche, 2–3fache Zunahme des kardiovaskulären Risikos. Aus diesem Grund sollen Patienten unter Steroidtherapie regelmässig diesbezüglich gescreent werden und kardiovaskuläre Risikofaktoren müssen aggressiv behandelt werden. Umso mehr, wenn eine chronisch-entzündliche Erkrankung zugrunde liegt, die schon per se einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt (28).

Die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose ist eine weitere wichtige Nebenwirkung und bei allen Patienten unter systemischen Steroiden muss auf eine ausreichende Calcium- und Vitamin D-Versorgung (> 1000 mg bzw. 800 E tgl.) geachtet werden. Bedeutend ist,

dass der Knochmasseverlust und der Anstieg des Frakturrisikos unmittelbar nach Beginn der Glucocorticoidtherapie am grössten sind und das Frakturrisiko bereits bei einer nur geringfügig verminderten Knochendichte ansteigt. Somit soll bei allen Personen, die über 3 Monate ≥ 7.5 mg Prednisonäquivalent erhalten eine Osteodensitometrie durchgeführt werden und bereits bei einem T-Score < -1.5 SD muss eine spezifische Therapie, in erster Linie mit einem Bisphosphonat, erwogen werden. Muskelschwäche, Hautveränderungen sowie die Gefahr von Katarakt- und Glaukomentstehung erfordern ebenfalls regelmässige Kontrolluntersuchungen. Psychiatrische Nebenwirkungen umfassen das Auftreten von Psychosen und/oder Depressionen sowie eine Verschlechterung der Kognition. Die immunsuppressive Wirkung führt zur gesteigerten Infektanfälligkeit mit dem Risiko des Auftretens opportunistischer Infektionen. Zur Erfassung der klinisch in der Regel nicht frühzeitig ersichtlichen und nach Sistieren der Therapie nur partiell reversiblen Nebenwirkungen sind vor Beginn der Steroidtherapie und unter Therapie Kontrollmassnahmen indiziert (Tab. 3).

TAB. 2 Äquivalenzdosen

Wirkstoff Präparatename	Halbwertszeit	Glukokortikoide Wirkung, antiinflammatorische Potenz	Mineralokortikoide Wirkung	Physiologische Substituti- onsdosis (Cushingschwelle)
Cortisol (Hydrocortison®, Hydrocortone®, Solu-Cortef®)	8–12 h	1	1	20–30 mg
Prednison (Prednison®, Lodotra®)	12–36 h	4	0.8	5–7.5 mg
Prednisolon (Prednisolon®, Spiricort®)	12–36 h	4	0.8	5–7.5 mg
Methylprednisolon (Solu-Medrol®, Depo-Medrol®, Medrol®)	12–36 h	5	0.5	4–6 mg
Triamcinolon (Kenacort®, Triamcort®)	18–36 h	5	0	4–6 mg
Dexamethason (Dexamethason®, Fortecortin®, Mephameson®)	36–72 h	30	0	0.5–1 mg
Betamethason (Betnesol®, Celestone®, Diprophos®)	36–72 h	30	0	0.5–1 mg

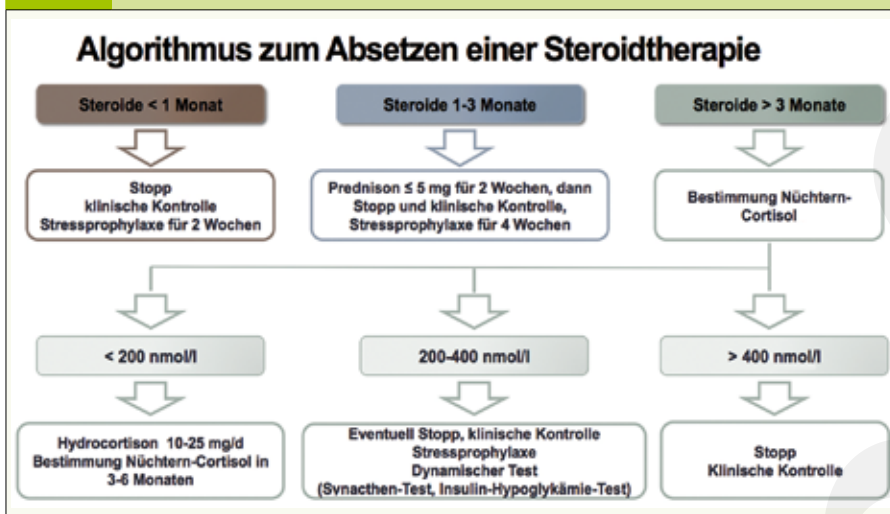
adaptiert nach (11, 15, 16)

TAB. 3 Massnahmen und Zusatztherapien bei Steroidtherapie

Vor Therapiebeginn	Konsequente Behandlung der vorbestehenden Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipidämie, Herzinsuffizienz)
	Vitamin D und Kalziumsubstitution, isometrisches Training, Knochendensitometrie, frühzeitige Bisphosphonatgabe
	Allfällige Impfung mit Lebendimpfstoff → unter Therapie Lebendimpfung nur bei Prednison-Äquivalent von 20mg/Tag für 14 Tage oder weniger
	Ophthalmologische Kontrolle (Katarakt/Glaukom)
	Bei Risikopopulation: Thorax-Röntgenbild
Unter Therapie	Monatliche Blutdruck-, Blutzucker- und Gewichtskontrolle
	Regelmässige Lipidkontrolle
	Alle 6 Monate ophthalmologische Kontrolle
	Klinisch: Zeichen der Herzinsuffizienz
	Bei Verdacht: Grosszügige Indikationsstellung für radiologische Fraktursuche
	Vermeiden von NSAR → Keine prophylaktische PPI-Gabe bei alleiniger Steroidtherapie, aber bei zusätzlicher Therapie mit ASS oder anderem NSAR
	Bei Amenorrhoe und/oder Akne: Hormonsubstitution erwägen

nach (5, 7, 9 und 19)

ABB. 1 Nebennierenrinden-Insuffizienz



Um das Verhältnis zwischen therapeutischer und unerwünschter Wirkung zu optimieren, soll die Steroidtherapie unter Beachtung der Grunderkrankung möglichst schnell auf die tiefste wirksame Dosis reduziert oder sistiert werden (7,9).

Reduktion/Beenden der Steroidtherapie

Wenn die Grunderkrankung erfolgreich behandelt ist, schwere unkontrollierbare Nebenwirkungen eintreten oder der erhoffte Behandlungserfolg trotz adäquat durchgeführter Therapie ausbleibt, soll die Steroidtherapie reduziert oder beendet werden. Bereits nach kurzzeitiger und hochdosierter Gabe von Glucocorticoiden, d.h. während 5 bis 30 Tagen mindestens 25 mg Prednison täglich, ist bei 40% der Patienten die adrenale Cortisolproduktion während rund zwei Wochen supprimiert und in Stresssituation besteht die Gefahr einer Addison-Krise (25). Das Risiko der Entwicklung einer NNR-Insuffizienz ist individuell unterschiedlich und nicht vorhersagbar. Es ist von pharmakokinetischen Eigenschaften des verwendeten Präparats, der Applikationsform und -häufigkeit, sowie der Dauer und kumulativen Dosis der Steroidtherapie abhängig (18,22). Eine Tagesdosis bis 5 mg Prednison-Äquivalent führt in der Regel zu keiner relevanten NNR-Insuffizienz, bei der Einnahme von Dosen über 5 mg täglich über mehrere Wochen kann eine Suppression der HHNR-Achse auftreten, bei Dosen über 15 mg täglich gilt dies als unvermeidbar (24).

Vor allem nach jahrelanger Glucocorticoidtherapie kann die Erholungszeit der HHNR-Achse länger als 12 Monate betragen, eine Zeit, welche auch durch Ausschleichen der Glucocorticoiddosis nicht beeinflusst werden kann, die Geschwindigkeit der Dosisreduktion soll daher allein von der Grunderkrankung bestimmt werden. Topische Steroide (Salben, Inhalativa, Nasenspray, ...) können ebenso zu einer klinisch relevanten Suppression der HHNR-Achse führen, ein erhöhtes Risiko besteht aufgrund der langen Halbwertszeit bei Depot-Präparaten, unabhängig davon, ob diese intraartikulär oder intramuskulär verabreicht werden (26).

Ein mögliches Schema zum Vorgehen beim Absetzen einer Steroidtherapie zeigt Abbildung 1. Die Geschwindigkeit der Reduktion auf eine Dosierung von 5 mg Prednisonäquivalent ist von der Grunderkrankung abhängig. Aus endokrinologischer Sicht ist eine

schnelle Reduktion bis dieser Dosierung in der Regel problemlos möglich. Sollte nach Erreichen dieser Dosischwelle eine substituitionsbedürftige Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegen, soll immer die Umstellung auf eine physiologische Substitutionstherapie mit Hydrocortison erwogen werden.

Nebennierenrinden-Insuffizienz

Klinik

Eine Steroiddauertherapie stellt die häufigste Ursache der Nebennierenrinden-Insuffizienz dar (20,21). Im Gegensatz zur primären NNR-Insuffizienz besteht bei der sekundären Form ein alleiniger Glucocorticoidmangel. Die Klinik der NNR-Insuffizienz ist unspezifisch, im Vordergrund stehen Schwäche, Müdigkeit und Leistungsintoleranz. Eine Orthostase ist aufgrund der erhaltenen Aldosteronsekretion ebenso wie eine Hyper-

kaliämie ungewöhnlich, eine Hyponatriämie hingegen durchaus möglich. Auch das TSH kann aufgrund des Glucocorticoidmangels leicht erhöht sein und darf nicht dazu verleiten, den Beschwerdekomples im Sinne einer Hypothyreose zu interpretieren (15,17).

Diagnostik der Nebennierenrinden-Insuffizienz

Obschon die Sensitivität und Spezifität des morgens vor 8:00 Uhr im Nüchternzustand bestimmten Morgencortisolwertes zur Diagnostik einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz ungenügend ist, empfehlen die Autoren die Bestimmung dieses Parameters zur Einschätzung, ob ein klinisch relevanter Glucocorticoidmangel vorliegt. Bei einem Wert über 400 nmol/l ist eine NNR-Insuffizienz wenig wahrscheinlich und eine Glucocorticoidtherapie kann in der Regel problemlos sistiert werden. Bei einem Wert unter 200 nmol/l ist das Vorliegen einer persistierenden NNR-Insuffizienz wahrscheinlich und die Fortsetzung einer physiologischen Hydrocortisonsubstitution sowie eine erneute Standortbestimmung nach ca. 3 Monaten empfehlenswert.

Liegt der Morgencortisolwert zwischen 200 und 400 nmol/l liefert der 1 µg (low-dose) Synacthentest, der in dieser Fragestellung sensitiver als der Standard-250 µg-Synacthentest ist, eine wertvolle Zusatzinformation (29). Lässt sich das Cortisol 20 und/oder 30 Minuten nach Applikation von 1 µg Tetracosactid (Synacthen®) auf einen Wert über 500 nmol/l stimulieren, ist eine NNR-Insuffizienz weitgehend ausgeschlossen. Umgekehrt ist sie bei einem stimulierten Cortisolwert unter 440 nmol/l wahrscheinlich. Da die Testlösung mit 1 µg ACTH/ml nicht kommerziell verfügbar ist, ist dieser Test endokrinologischen Spezialambulanzen vorbehalten. Weitergehende Abklärungen, wie die Durchführung eines Insulin-Hypoglykämie-Tests, der den Goldstandard in der Abklärung der Nebenniereninsuffizienz darstellt, sind in dieser Fragestellung nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Substitution bei Nebennierenrinden-Insuffizienz

Bei Vorliegen einer NNR-Insuffizienz soll auf eine physiologische Hydrocortison-Substitution umgestellt werden, als Grunddosis sind 15–25 mg Hydrocortison pro Tag verteilt auf 2 Gaben empfohlen. Um die physiologische Produktion zu simulieren, werden 2/3 der Dosis am Morgen und 1/3 am späteren Nachmittag verabreicht. Durch seine im Vergleich zu Prednison kürzere Halb-

TAB. 4 Anpassung der Glukokortikoide in speziellen Situationen

	Leichter Stress	Moderater Stress	Grosser Stress
Beispiele	• Erkältung • Fieber 37,5–38 °C • Leichtere sportliche Aktivität (z.B. 30–60 Minuten Joggen) • Kleine medizinische Eingriffe (z.B. Gastroskopie) • Psychischer Stress (z.B. Prüfung)	• Fieber 38–39 °C • Ausgeprägte sportliche Aktivität (z.B. mehrstündige Wanderung) • Mittlere medizinische Eingriffe (z.B. Exzision in Lokalanästhesie)	• Fieber >39 °C • OP in Allgemeinanästhesie • Geburt • Schwere Erkrankung (z.B. Pneumonie)
Dosisanpassung¹	1.5- bis 2-fache Tagesdosis	2- bis 3-fache Tagesdosis	3- bis 4-fache Tagesdosis, gegebenenfalls parenterale Applikation ²
Stressdosis ohne Dauertherapie	10–(20) mg Hydrocortison pro Tag bzw. als Einzeldosis	20–50 mg Hydrocortison pro Tag	>= 50 mg Hydrocortison pro Tag

¹ Die Anpassung erfolgt durch Vervielfachung der Tagesdosis (perorale Einnahme) bzw. durch Einnahme einer zusätzlichen Dosis vor z.B. sportlichen Aktivitäten. Nach Eingriffen bzw. Erkrankungen wird die Dosis schrittweise innerhalb der folgenden Tage wieder auf die ursprüngliche Dosis reduziert

² Die parenterale Applikation muss immer rasch bei Gastroenteritis mit Erbrechen ± Durchfall (ungenügende Resorption oraler Präparate) und bei schweren Erkrankungen bzw. Operationen durchgeführt werden

nach (17, 27)

wertszeit ermöglicht Hydrocortison eine schnellere Erholung der HHNR-Achse.

Wichtig ist, dass die Diagnose einer partiellen, sekundären Nebenniereninsuffizienz nicht immer die Indikation zu einer Hydrocortisonsubstitution darstellt. Patienten, die einen Morgencortisolwert zwischen 200 und 400 nmol/l aufweisen oder einen ungenügenden Cortisolanstieg im low-dose Synacthentest zeigen und unter normalen Alltagsbedingungen keine klinischen Beschwerden eines Cortisolmangels zeigen, bedürfen in der Regel keiner Substitutionsbehandlung, müssen aber unbedingt eine Stressprophylaxe bei zusätzlichen Belastungen oder interkurrenten Erkrankungen anwenden (17). Ebenso sollen Patienten nach einer Kurzzeit-Steroidtherapie in den ersten 2 Wochen nach Absetzen der Steroide im Falle von Stress eine Stressprophylaxe einnehmen, bei einer Steroideinnahmedauer von 1 bis 3 Monaten ist die Durchführung einer Stressprophylaxe bei Bedarf für die Dauer von 4 Wochen nach Absetzen oder bis zur biochemischen Dokumentation einer normalen Nebennierenfunktion empfehlenswert.

Addisonkrise

Bei abruptem Absetzen der Steroidtherapie oder in Stresssituationen (Infektionen, Eingriffe, psychischer Stress, ...) kann es zu einer akuten NNR-Insuffizienz kommen (Addisonkrise). Die Addison-Krise stellt eine lebensbedrohliche Notfallsituation dar, am häufigsten wird sie durch Infekte, z.B. Gastroenteritis, Operationen, Trauma, etc. ausgelöst. Klinisch prägt sie sich durch Symptome der NNR-Insuffizienz mit Progredienz bis zur schweren Hypotonie und Schock aus. Patienten müssen daher über dieses Risiko aufgeklärt und hinsichtlich der Stressprophylaxe oder der Anpassung der Steroiddosis instruiert werden, sie sollen einen Notfallausweis erhalten. Die schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) stellt eine entsprechende Patientenbroschüre einschliesslich eines internationalen Notfallausweises zur Verfügung, die via deren Webseite (www.sgedssed.ch) → Informationen für Fachpersonen → Ressourcen für Hausarztmedizin und medizinische Grundversorgung) kostenlos bezogen werden kann. Im Fall einer Addison-Krise muss unverzüglich eine grosszügige Volumengabe und intravenöse Hydrocortisongabe (z.B. Solu-Cortef® 100 mg als Bolus, danach 6-stündliche Gabe von 50 bis 100 mg oder kontinuierlich) erfolgen. Die Auslöser müssen aktiv gesucht und behandelt werden und die Vitalparameter engmaschig überwacht werden.

Sobald möglich, kann die orale Gabe von Hydrocortison in gesteigerter Dosis fortgesetzt werden.

Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Dr. E. Schönherr, Leitende Ärztin Innere Medizin und Geriatrie Spital Zollikerberg für die kritische Durchsicht und konstruktiven Anregungen.

pract. med. Mile Vidovic

Dr. med. Stefan Bilz

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselerkrankungen Kantonsspital St. Gallen, 9000 St. Gallen
Mile.Vidovic@kssg.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit dem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Sowohl vor Beginn der Steroidtherapie als auch während der Therapiezeit ist eine regelmässige und gründliche Evaluation sowie allfällige Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren notwendig
- ◆ Das Risiko, unter Steroidtherapie eine Nebennierenrinden-Insuffizienz zu entwickeln, lässt sich nicht vorhersagen. Entscheidend sind individuelle Faktoren und die kumulative Steroiddosis
- ◆ Unabhängig von der Applikationsart (topisch und systemisch) kann eine Nebennierenrinden-Insuffizienz auftreten, jedoch häufiger bei peroraler bzw. parenteraler Therapie. Insbesondere bei Steroid-Depot-Präparaten ist die Gefahr aufgrund der langen Halbwertszeit erhöht.
- ◆ Die Grundkrankheit bestimmt, wie schnell die Steroide ausgeschlichen werden können, aus endokrinologischer Sicht kann jederzeit auf die physiologische Substitutionsdosis reduziert werden
- ◆ Nach Langzeiteinnahme (über 3 Monate) von Steroiden soll vor dem Absetzen auf die physiologische Substitutionsdosis von 5 mg Prednison-Äquivalent umgestellt werden und ein Nüchtern-Cortisol-Wert bestimmt werden
- ◆ Die Addison-Krise ist ein lebensgefährlicher endokrinologischer Notfall, Patienten mit bekannter Nebennierenrinden-Insuffizienz müssen gut aufgeklärt werden und einen Notfallausweis bei sich tragen

Literatur:

1. Kohl F. Cortison, die Wunderdroge gegen Rheuma, Pharmazeutische Zeitung 10/2001
2. Pavlicek V. Glukokortikoide richtig ausschleichen: warum, wann und wie? Schweiz Med Forum 2014;14(20):398–401
3. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM 2000;93:105–11.
4. Bornstein S. Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 2009;360:2328–39
5. Allolio B et al. Praktische Endokrinologie, Urban & Fischer ISBN 978-3-437-24680-7
6. Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. N Engl J Med 1997;337:1285–92.
7. UpToDate: Major side effects of systemic glucocorticoids
8. Burgis E. Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie, Urban & Fischer ISBN 3-437-42611-7
9. Henzen Ch, Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen, Schweiz Med Forum Nr. 19 7. Mai 2003
10. Axelrod L. Corticosteroid therapy. In: Becker LB. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 751–62.
11. UpToDate: Pharmacologic use of glucocorticoids
12. Migeon CJ, Lawrence B, Bertrand J, Holman GH. In vivo distribution of some 17-hydroxycorticoids between the plasma and red blood cells of man. J Clin Endocrinol Metab 1959; 19:1411
13. Ballard PL. Delivery and transport of glucocorticoids to target cells. In: Glucocorticoid Hormone Action, Baxter JD, Rousseau GG (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1979. P. 25
14. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38:407
15. Pavlicek V. Glukokortikoide richtig ausschleichen: warum, wann und wie? Schweiz Med Forum 2014;14(20):398–401
16. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. JAMA. 1999 Aug 18;282(7):671–676.
17. Fischli S. Nebennierenrindeninsuffizienz, SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 2016;16(46):993–1003
18. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):2171–80.
19. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2007; 66:1560.)
20. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency, Lancet 2003; 361: 1881–93
21. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK. Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. Dtsch Arztebl Int. 2013 Dec 23;110(51-52):882–8.
22. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. JAMA. 1999 Aug 18;282(7):671–6.
23. Stewart PM, Krone NP, The Adrenal Cortex, Williams Textbook of Endocrinology 12 th Ed 2011: 479–54.
24. Christy NP Corticosteroid withdrawal , Current Therapy in Endocrinology and Metabolism 3 rd Ed 1988: 113–120
25. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high- dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000;355:542–5.
26. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. Clin Rheumatol 2009; 28:749-756
27. Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED), Patienten-Broschüre Cortisol-Substitution bei Nebenniereninsuffizienz
28. Fardet L et al. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. BMJ 2012;345:e4928
29. Kazlauskaitė R et al. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab, November 2008, 93 (11):4245-4253