Nebenniereninsuffizienz

Stephanie Burger-Stritt, Stefanie Hahner

Was ist neu?

- **Lebensqualität und Komorbiditäten:** Trotz etablierter Substitutionstherapie geht die chronische Nebenniereninsuffizienz in vielen Fällen mit einer eingeschränkten subjektiven Lebensqualität und einer höheren Zahl an Fehltagen am Arbeitsplatz und geringerer Berufstätigkeit einher. Daten zu metabolischen oder ossären Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Substitutionstherapie sind diskrepant. Bei einer individualisierten Dosiseinstellung ohne Übersubstitution ist nicht von relevant erhöhten Risiken auszugehen.
- **Neue Aspekte der Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden:** Neben der Standardtherapie mit Hydrocortison wurden in klinischen Studien neue Formulierungen und Verabreichungsarten evaluiert. Dadurch soll die physiologische Cortisol-Tagesrhythmik bestmöglich nachgeahmt werden. Das bereits zugelassene Plenadren® mit 2-phasiger Wirkstofffreisetzung führt bei 1-mal täglicher Einnahme zu physiologischeren Cortisol-Tagesprofilen als konventionelles Hydrocortison. Chronocort® bewirkt in Studien ebenfalls physiologische Cortisolspiegel im Tagesverlauf, ist aber noch nicht offiziell verfügbar. Neue Ansätze betreffen eine Granulat-Formulierung des Hydrocortisons speziell für Kinder. Auch die kontinuierliche subkutane Applikation von Hydrocortison via Insulinpumpe ist Gegenstand neuer Untersuchungen.
- **Nebennierenkrisen und Patientenmanagement:** Ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Mortalität bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz und Komplikationen durch das Cortisoldefizit (Auftreten von Nebennierenkrisen) ist belegt. Hauptauslöser für Nebennierenkrisen sind Infekte. Ein verbesserter Umgang mit der Erkrankung im Alltag und in Notfallsituationen durch Patienten und Angehörige ist wünschenswert. Dazu wird derzeit deutschlandweit ein standardisiertes Schulungsprogramm für Patienten etabliert. Erste Analysen zeigen positive Veränderungen des Schulungsstatus und des subjektiven Sicherheitsempfindens der Patienten.

Stand der Dinge

Die chronische Nebenniereninsuffizienz (NNI) ist durch einen Mangel an adrenalen Hormonen charakterisiert. Sie wird entsprechend ihrer zugrunde liegenden Genese in eine primäre, sekundäre und tertiäre (i. d. R. iatrogene) NNI unterteilt. Neuere Daten zeigen hinsichtlich der primären NNI insbesondere für Frauen eine steigende Prävalenz [1]. Sowohl für die primäre als auch die sekundäre NNI konnte eine subjektiv verminderte Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden [2]. Neue Entwicklungen zielen auf eine optimierte Substitutionstherapie und Patientenschulungsprogramme. Für eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der NNI erschien 2016 eine neue Leitlinie der „Endocrine Society“ [3].

Lebensqualität und Komorbiditäten

Erhebungen der letzten Jahre zeigen, dass Patienten mit einer chronischen NNI trotz etablierter Substitutionstherapie im Vergleich zur Normalbevölkerung eine im Durchschnitt geringere subjektive Lebensqualität sowie eine erhöhte Inzidenz für affektive Störungen aufweisen [2, 4]. Als Ursache diskutiert wird u. a. eine unphysiologische Glukokortikoid-Substitution. Die Diagnose einer NNI ist dabei im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung assoziiert mit einer:

- signifikant verminderten Erwerbstätigkeit
- etwa verdoppelten Anzahl an Fehltagen
- etwa 4-fach erhöhten Zahl an Krankenhauseinweisungen [2, 4, eigene unpublizierte Daten]

Eine dosisabhängige Zunahme von metabolischen Nebenwirkungen unter Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden ist bekannt. Die Substitutionstherapie bei NNI dient dem Ausgleich des bestehenden Defizits. Jedoch entspricht die standardmäßig eingesetzte Glukokortikoid-Therapie nicht ganz dem physiologischen Profil. Daher werden ungünstige metabolische Effekte sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose diskutiert. Eine aktuelle retrospektive Auswertung einer US-amerikanischen Versicherungs-Datenbank an über 10 000 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz ergab eine erhöhte Prävalenz von [4]:

- Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2, nicht näher differenziert),
- Hyperlipidämie
- arterieller Hypertonie
- Angsterkrankungen
- Depressionen

Informationen zur Glukokortikoid-Dosis fehlen jedoch bei dieser Studie und die Ereignisse wurden nicht systematisch erfasst.

Eigene Analysen betreffen eine Kohorte von über 400 Patienten mit chronischer NNI. Dabei zeigte sich im Vergleich mit zwei populationsbasierten Kontrollkohorten eine geringere Prävalenz der arteriellen Hypertonie und keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Hyperlipidämie, Adipositas oder Hinsichtlich der Knochendichte ergaben bisherige Untersuchungen diskrepante Ergebnisse. Erklärbar sind diese insbesondere durch Unterschiede in der Substitutionsdosis. Bei den aktuell üblichen Standarddosen sind die Befunde überwiegend unauffällig [5–7].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Klinische Relevanz
Eine individualisierte Dosiseinstellung ist erforderlich, um Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Übersubstitution von Glukokortikoiden insbesondere am Nachmittag/Abend ist zu vermeiden. Knochendichtemessungen bei NNI sind nur individuell zu erwägen, z. B. bei Patienten mit hohen Substitutionsdosen oder gehäuft später / abendlicher Glukokortikoid-Einnahme.

Neue Aspekte der Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden

Um eine physiologischere Substitution zu erzielen, wurden optimierte Glukokortikoid-Therapien entwickelt (▶ **Tab. 1**). Das bereits zugelassene Hydrocortison-Präparat Plenadren® mit veränderter, 2-phasiger Wirkstofffreisetzung hat den Vorteil der einmal täglichen Einnahme. Es führt zu Cortisol-Tagesprofilen, die der physiologischen Tagesrhythmik näher kommen als konventionelles Hydrocortison. An kleinen Kohorten konnte eine Verbesserung metabolischer Parameter gezeigt werden. Bei gutem Sicherheitsprofil ergab sich eine Reduktion von [8, 9]:

- Körpergewicht
- diastolischem und systolischem Blutdruck
- HbA_{1c}

Ein weiteres, derzeit noch nicht offiziell verfügbares Hydrocortison-Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist Chronocort®. Es wird 2-mal täglich eingenommen und ahmt das physiologische Cortisol-Tagesprofil nach, einschließlich des frühmorgendlichen Anstiegs des Cortisolspiegels. In einer Studie an Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom wurde eine signifikante Reduktion der täglichen Hydrocortison-Dosis bei guter Verträglichkeit und Kontrolle der Hyperandrogenämie beobachtet [10]. Eine weitere Neuerung stellt die Entwicklung einer Granulat-Formulierung dar, die die niedrig dosierte Therapie (0,5 – 5 mg Hydrocortison) bei Kindern vereinfacht. Erste Analysen zeigen eine äquivalente Wirksamkeit zum herkömmlichen Hydrocortison-Präparat [11]. Neben den neuen oralen Formulierungen wurde eine exaktere Nachahmung des physiologischen Cortisol-Tagesprofils mittels kontinuierlicher subkutaner Hydrocortison-Applikation via Insulinpumpe untersucht.

Etablierte Präparate	
Präparat	**Weitere Informationen**
Hydrocortison	▶ Plasma-HWZ: 1,5 Stunden ▶ durchschnittliche tägliche Dosis: 10 – 25 mg ▶ Aufteilung der täglichen Gesamtdosis auf 1 – 3 Einzeldosierungen entsprechend der physiologischen Tagesrhythmik ▶ Tagestherapiekosten ca. 80 Cent
Prednison	▶ Plasma-HWZ: 5 Stunden ▶ Wirkstärke im Vergleich zu Hydrocortison 4-fach erhöht ▶ durchschnittliche tägliche Dosis: 5 mg ▶ 1-mal morgendliche Einnahme der täglichen Gesamtdosis ▶ kaum mineralokortikoide Wirkung ▶ Tagestherapiekosten ca. 30 Cent
Plenadren®	▶ 2-Phasen-Hydrocortison-Präparat mit sofortiger Freisetzung (Hülle) und retardiertem Anteil (Kern) ▶ Tabletten in 5 mg und 20 mg verfügbar, Tabletten nicht teilbar ▶ 1-mal tgl. Einnahme ▶ tagsüber etwas bessere Näherung an das physiologische Cortisolprofil im Vergleich zum konventionellen Hydrocortison ▶ Nachweis positiver Effekte auf Lebensqualität und metabolische Parameter in bisherigen kleineren Studien (Reduktion von: Gewicht, HbA_{1c}, Blutdruck) ▶ Tagestherapiekosten ca. 14 Euro
Neue, noch nicht frei verfügbare Präparate/Therapien (aktuell Testung in Studien)	
Chronocort®	▶ Hydrocortison-Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ▶ Einnahme abends und morgens ▶ gute Nachahmung des physiologischen Cortisolprofils sowohl tagsüber als auch nachts
Infacort®	▶ niedrig dosiertes Hydrocortison-Präparat für Neugeborene / Kleinkinder (0,5 – 5 mg Tablette) ▶ aktuell laufende Evaluation im Rahmen der *TAIN-Studie*
Hydrocortison via Insulinpumpe	▶ kontinuierliche, subkutane Verabreichung via Insulinpumpe ▶ experimentelle Therapie, Einsatz im Rahmen von individuellen Einzelfallentscheidungen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Prof. Dr. med. Stefanie Hahner
ist stellvertretende Leiterin des Schwerpunktes Endokrinologie / Diabetologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg.
Hahner_S@ukw.de

Dr. med. Stephanie Burger-Stritt
ist Assistenzärztin der Endokrinologie/Diabetologie, Universitätsklinikum Würzburg.
Burger_S1@ukw.de

Dabei ergab sich eine tendenzielle Besserung des Allgemeinbefindens [12].

Klinische Relevanz
2016 erschien eine neue Leitlinie für die standardmäßige Diagnostik und Therapie der NNI. Neue Formulierungen für die Substitutionstherapie stellen interessante Entwicklungen dar, die die individuelle Feineinstellung erleichtern. Hinsichtlich ihrer Effekte auf klinische Parameter und Lebensqualität bedürfen sie einer weiteren Evaluation.

Nebennierenkrisen und Patientenmanagement

Ursächlich für die erhöhte Mortalität bei Patienten mit chronischer NNI ist u.a. das Auftreten von Nebennierenkrisen. Die Krisen entstehen durch ein Missverhältnis zwischen Cortisolbedarf und -Angebot, insbesondere in physischen und psychischen Belastungssituationen:

- Fast jeder zehnte Patient mit NNI erleidet im Jahresverlauf eine Nebennierenkrise
- Ungefähr jeder 200. Patient mit NNI stirbt an einer Nebennierenkrise

Diese Krisen wären bei adäquater Prävention vermeidbar. Als auslösende Ursachen sind in erster Linie Infekte (v.a. gastrointestinale Infekte) auszumachen. Neben einer vorherigen Nebennierenkrise [13] sind Komorbiditäten besondere Risikofaktoren [14, 15]. Zentrale Bedeutung hat hier die Schulung von Patienten und Angehörigen. Dazu gehört auch deren Ausstattung für Notfallsituationen (Notfallausweis, Glukokortikoide für die rasche parenterale Anwendung; nähere Informationen s. auch http://www.endokrinologie.net/krankheiten-nebenniereninsuffizienz.php). Zur Optimierung der Patientenschulung wurde kürzlich ein deutschlandweit standardisiertes Programm in Form von 90-minütigen Schulungen in Kleingruppen entwickelt. Es findet bereits an über 30 zertifizierten Zentren Anwendung. Eine erste Zwischenanalyse zeigt einen nachhaltigen Wissenszuwachs der Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung sowie eine Verbesserung ihres Sicherheitsempfindens in Notfallsituationen [16].

Klinische Relevanz
Nebennierenkrisen sind lebensbedrohliche Komplikationen der NNI. Sie werden insbesondere durch Infekte ausgelöst und durch Komorbiditäten begünstigt. Die Glukokortikoid-Therapie muss in diesen Fällen rasch angepasst werden. Die Einbindung der Patienten in standardisierte Schulungsprogramme (Wiederholung alle 6 – 12 Monate) ist obligat .

Interessenkonflikt
Stefanie Hahner hat ein Vortragshonorar von der Firma Shire erhalten.

Stephanie Burger-Stritt gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

DOI 10.1055/s-0042-118276
Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 1740–1742
© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Literatur

1 Meyer G, Neumann K, Badenhoop K et al. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008 – 2012. Eur J Endocrinol 2014; 170: 367 – 373
2 Burger-Stritt S., Pulzer A, Hahner S. Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth? Front Horm Res 2016; 46: 171 – 183
3 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 364 – 389
4 Stewart PM, Biller BM, Marelli C et al. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients with Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2016 Sep 13:jc20162221, Epub ahead of print]
5 Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. Eur J Endocrinol 2009; 160: 993 – 1002
6 Koetz KR, Ventz M, Diederich S et al. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 85 – 92
7 Schulz J, Frey KR, Cooper MS et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 2016; 174: 531 – 538
8 Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 473 – 481
9 Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 2015; 619 – 626
10 Mallappa A, Sinaii N, Kumar P et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1137 – 1145
11 Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D et al. Development and testing in healthy adults of oral hydrocortisone granules with taste masking for the treatment of neonates and infants with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1681 – 1688
12 Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of addison's disease: a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1665 – 1674
13 Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 407 – 416
14 Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR et al. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 84: 17 – 22
15 Meyer G, Badenhoop K, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010–2013. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 347 – 353, DOI: 10.1111/cen.13043
16 Eff A, Burger-Stritt S, Quinkler M et al. Evaluation of a German-wide Education Programme For Patients With Adrenal Insufficiency - First Interim Analysis. Poster, DACH-Tagung München 2016, Abstract-ID: P01-13

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.