

Binyreinsufficiens og behandling med glukokortikosteroid

Jörgen Lindholm

STTUSARTIKEL

Endokrinologisk
Afdeling, Aalborg
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V10150788

En række sygdomme [1] medfører nedsat sekretion af glukokortikosteroid. Det kan være lidelser i binyrerne (primær binyrebarkinsufficiens: Addisons sygdom) eller forstyrrelse i den hypotalamiske-pituitære regulering af binyrefunktionen (sekundær binyreinsufficiens). Den hyppigste form for sekundær insufficiens udvikles under steroidbehandling med farmakologiske doser for en nonendokrin sygdom. I en nyligt publiceret metaanalyse konkluderedes det, at der hos ca. 25% af 3.756 patienter efter glukokortikoidbehandling udvikledes langvarig binyreinsufficiens – hyppigheden tiltog med stigende steroiddosis og behandlingsvarighed [2]. De 25% må formodes at være et overestimat (i nogle af studierne anvendte man diagnostiske metoder, der ikke er pålidelige). Kun 1,9% af patienterne havde kliniske tegn på kortisolmangel.

DEFINITION AF BINYREBARKINSUFFICIENS

En præcis definition af binyrebarkinsufficiens findes ikke [3]. Historisk anvendtes — foruden kliniske symptomer — undersøgelser som glukosebelastningstest, vandtoleranstest og tælling af cirkulerende eosinofile leukocytter. Senere blev måling af urinudskillelsen af kortisolmetabolitter og bestemmelse af plasmakonzentrationen af kortisol indført [4].

Kortisolniveaue i blodet fluktuerer igennem døgnet, dels med en langsommere rytme, højeste koncentration om morgenen og laveste omkring midnat (ved typisk søvnmønster), dels sker kortisolsekretionen i kortvarige »salver« med omkring ti pulse pr. døgn, hvor koncentrationen i blodet hurtigt stiger og falder. Resultatet af bestemmelse af kortisolkoncentrationen i blodet må derfor vurderes under hensyn til, hvornår prøven er taget.

Forskellige stimulationstest blev udviklet med det formål, at måling af plasmakortisolkoncentrationen skulle ske under veldefinerede og reproducerbare omstændigheder. Man anvendte initialt insulininduceret hypoglykæmi som stimulus. Resultatet af testen beror på serumglukosekoncentrationen [5]. Efter at syntetisk adrenokortikotrop hormon (ACTH¹⁻²⁴) (Synacthen) blev udviklet omkring 1963, viste det sig, at en 30-minutters synacthentest også ved sekundær binyreinsufficiens kan erstatte den belastende insulinhypoglykæmi-test [6]. Der blev nogenlunde enighed om, at hos normale personer stiger plasmakortisolkoncentrationen 30 min efter injektion af 250 mikrogram ACTH til ≥ 500 nmol/l. Zenitværdien (30 min) er korreleret til udgangsværdien.

Tolkningen af plasmakortisolkoncentrationen vanskeliggøres af flere faktorer ud over de nævnte spontane svingninger [4]. Kortisol cirkulerer i blodet bundet til protein. Kun det ikkebundne kortisol antages at have biologisk virkning. Ved mange ydre påvirkninger stiger mængden af frit kortisol langt mere end mængden af det proteinbundne hormon [7]. Ved rutineanalyse af kortisol måler man såvel det frie som det proteinbundne steroid, og man får således ikke et fuldstændigt billede af det hypotalamisk-pituitære-adrenortikale respons. Selv let nedsættelse af nyrefunktionen (nedsat glomerulær filtration (GFR)) med en serumkreatininkonzentration < 127 mikromol/l påvirker plasmakortisolkoncentrationen [8]. Den gennemsnitlige kortisolkoncentration var 426 ved GFR > 90 ml/min/1,73 m², 467 ved GFR 90-60 og 541 nmol/l ved GFR 60-30.

Trods stedse mere sofistikerede rutinemetoder til bestemmelse af kortisolniveaue er der fortsat ikke god overensstemmelse mellem de anvendte analyser. I en

FAKTABOKS

- ▶ Binyreinsufficiens er ikke en hyppig sygdom, når der ses bort fra tilstanden efter behandling af en ikkeendokrin sygdom med glukokortikoid i suprafysiologiske doser. En præcis definition findes ikke, og overdiagnosticering forekommer formentlig hyppigt.
- ▶ Forbedrede analysemetoder har i de seneste år klarlagt, at raske personer danner 8-15 mg hydrokortison pr. døgn (ca. halvt så meget kortisol som tidligere antaget).
- ▶ Overbehandling med kortikosteroid forekommer tilsyneladende ikke sjældent og har livsforkortende følger. En passende døgndosis til normalvægtige personer er 10-12,5 mg hydrokortison. Der er intet rationale for at anvende store doser ved akutte stresstilstande (kritisk sygdom, kirurgi, traumer og Addisonkriser) hos patienter med binyreinsufficiens.

sammenligning mellem forskellige metoder fandtes i en prøve med kendt indhold på 500 nmol/l værdier fra 398 til 553 nmol/l [9].

I de seneste år har undersøgelser vist, at akutte sygdomme og større kirurgiske indgreb (»stress«) ikke nødvendigvis medfører kortisolværdier i plasma ≥ 500 nmol/l. Det er ikke fastslået, hvor høj plasmakortisol-koncentrationen skal være for at sikre et ukompliceret forløb.

Kort efter at kortison blev taget i anvendelse omkring 1949, udvikledes metoder til måling af den samlede mængde kortisol, der secernerer i binyrerne pr. døgn. Allerede omkring 1970 blev det påvist, at den anvendte målemetode var behæftet med systematiske fejl. Da man fik adgang til kortisol, som var mærket med en ikke-radioaktiv isotop (deuterium), blev det fastslået, at døgnproduktionen af kortisol i hvile hos normale personer er ca. 5 mg/m² legemsoverflade svarende til 8-10 mg/døgn [10-12] – det vil sige nogenlunde det halve af det oprindelige skøn.

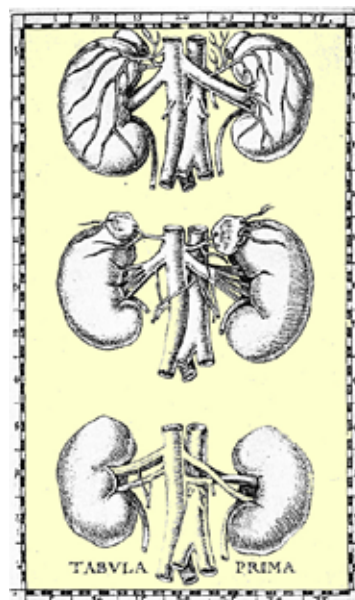
Ved svær stress kan sekretionen af kortisol kvantitativt være ganske som hos raske personer [4]. I en nyligt publiceret undersøgelse konkluderede man, at »*maximal utilization of the adrenal capacity is not necessary to achieve good clinical outcome*« [13].

Nogle forfattere har i de seneste år anvendt betegnelsen relativ binyreinsufficiens og fundet, at den forekommer hyppigt hos mange patienter i kritiske omstændigheder. Som påpeget i mange artikler [4] er begrebet uden mening. Således udvikledes relativ binyreinsufficiens hos 0-58% af 29 patienter under hjertekirurgisk indgreb – helt afhængigt af, hvilken blandt mange publicerede definitioner der blev anvendt [13].

SUBSTITUTIONSBEHANDLING AF BINYREBARKINSUFFICIENS

Primær binyrebarkinsufficiens blev beskrevet af Addison i 1855, mens Simmonds i 1914 beskrev sekundær binyreinsufficiens som følge af hypofyselesion. Begge tilstande havde en høj dødelighed. Efter introduktion af et binyrebarkhormon (desoxycorticosteronacetat (DOCA)) med overvejende mineralokortikoid virkning i 1937 faldt letaliteten betragteligt [14]. Efter at kortisonbehandling blev indført, bedredes prognosen yderligere, og længe blev det antaget, at den hos personer med Addisons sygdom var som i baggrundbefolkningen [14]. Det er imidlertid nu veldokumenteret, at både mortalitet og morbiditet er øget trods tilsyneladende adækvat behandling, både ved primær [15, 16] og sekundær binyreinsufficiens [17, 18].

I Danmark anvendes hydrokortison (= kortisol) som substitutionsbehandling. I andre lande bruges kortison stadig som rutinepræparat, da det teoretisk har fordele frem for hydrokortison pga. lidt langsommere resorption. Syntetiske glukokortikosteroider (f.eks.



Første afbildning af binyrerne (glandulae quae renibus incumbent). Fra Bartolomeo Eustachius, *Opuscula Anatomica* (Venezia, 1563/1564).

prednison) har ingen dokumenteret værdi i behandlingen af nedsat binyrebarkfunktion.

Umiddelbart forekommer det enkelt ud fra viden om, hvor meget kortisol der dannes pr. døgn hos raske mennesker, at fastsætte en omtrentlig substitution med hydrokortison. Oprindeligt blev den nødvendige dosis anslået til at være 25-40 mg kortison pr. døgn. Med den nuværende viden kan der anbefales døgn doser på enten 10 mg om morgen, 5 mg sen eftermiddag eller 5 mg morgen og eftermiddag hos voksne. Sekretionen af kortisol afhænger i betydelig grad af patientens vægt og overfladeareal. Denne relation er U-formet, således at ved både patienter med adipositas og marasme (f.eks. anorexia nervosa) er plasmakortisolkoncentrationen signifikant højere end hos kontrolpersoner [19]. Ved en vægt på ca. 50 kg bør dagsdosis være ca. 10 mg, men ved en vægt på ca. 120 kg bør dosis være ca. 25 mg [20].

I de seneste år er der udviklet et peroralt præparat (Plenadren) med protraheret virkning, hvormed der kan opnås plasmakoncentrationer, der i nogen grad modsvarer den spontane døgnrytme. Dets kliniske værdi er endnu ikke klarlagt, og prisen er prohibitiv. Det forekommer mindre sandsynligt, at det vil blive muligt at reproducere de bratte fysiologiske stigninger og fald i plasmakoncentrationen. Der er holdepunkter for at antage, at disse oscillationer har betydning for individets velbefindende, søvn og arbejdsevne.

Nogle få kasuistikker af tvivlsom videnskabelig karakter og publiceret for mere end 50 år siden førte til et diktum, efterhånden af mytisk dimension: stresssituationer kræver en betydelig øgning i steroiddosis. Det er vanskeligt at gennemføre relevante undersøgelser. Plasmakoncentrationen af kortisol varierer voldsomt fra patient til patient ved alvorlige, akutte tilstande [7]

efter behandling af tilsyneladende sammenlignelige kliniske situationer og hos binyreinsufficente patienter med identiske substitutionsdoser. Det endokrine respons på svære infektioner er forskelligt fra, hvad der ses ved andre kritiske sygdomme. En række substanser (interleukiner, nekrosefaktorer og andre) har ud over deres effekt på de inflammatoriske processer også virkning på kortisol syntesen. Proteinbinding og metabolisme af kortisol ændres ved akut sygdom. Enkelte iagttagelser tyder på, at koncentrationen og omsætningen af kortisol kan variere fra væv til væv.

Der er adskillige eksempler på, at forløbet af kritisk sygdom eller større kirurgiske indgreb er ganske upåfaldende, skønt plasmakortisolniveauet forbliver under den gængse nedre normalgrænse [4]. Efter adrenalektomi var prognosen efter kirurgi den samme, hvad enten der blev givet kortisol i højdosis eller blot i sædvanlig substitutionsdosis [21]. Patienter, der efter sædvanlig definition havde binyreinsufficiens, indgik i en randomiseret undersøgelse, hvor man sammenlignede forskellige steroiddoser. Forløbet efter store operative indgreb var ens, uanset om patienterne blot fik den sædvanlige steroiddosis (≤ 30 mg dagl.) eller steroid i højdosis (≥ 200 mg dagl.) [22]. Sekretionen af kortisol er hos mange patienter med alvorlig/livstruende sygdom kvantitativt som hos raske personer. Derimod er *clearance* fra blodbanen reduceret og halveringstiden for cirkulerende kortisol tilsvarende forlænget [23, 24].

Der er således evidens for, at de massive hydrokortisondoser (100-400 mg mg/24 t.), der i mange år dogmatisk er blevet rekommanderet ved akut sygdom [25], ikke er nødvendige. Tilmed kan der teoretisk argumenteres for, at de kan være skadelige. Ingen kan med sikkerhed dokumentere, hvilken dosering ved akut sygdom, herunder behandling af Addisonkrise, der er tilstrækkelig. På basis af litteraturen forekommer en dosis på 50-75 mg/24 t. at være tilstrækkelig.

Tilstande med opkastninger er i denne forbindelse lumsk, og i disse situationer kan det hurtigt blive nødvendigt at administrere hydrokortison parenteralt.

Mens man således tidligere ved binyreinsufficiens lagde afgørende vægt på at undgå utilstrækkelig steroidtilførsel, er spørgsmålet om overbehandling nu fremtrædende. Kliniske symptomer, som er typiske for binyreinsufficiens, kan skyldes bortfaldet af de normale oscillationer i kortisolniveauet i blodet og kan derfor ikke tages som sikkert tegn på underdosering.

Behandling af børn med binyrebarkinsufficiens er særlig vanskelig, da blot let overdosering nedsætter højdevæksten.

Langvarig overdosering med glukokortikosteroid forekommer næppe sjældent. *Peacey et al* fandt, at 88% af de undersøgte patienter, som havde nedsat binyrefunktion og blev fulgt på en endokrinologisk universi-

tetsafdeling, blev overbehandlet [26]. Ved gennemgang af data fra perioden 2001-2010 for danske patienter med sekundær binyreinsufficiens efter hypofysekirurgi fandtes, at den daglige dosis oversteg 20 mg i 56% af tilfældene.

Mange undersøgelser har godtgjort, at selv en beskeden overdosering med hydrokortison kan have deleteriske følger (osteoporose, hypertension, diabetisk glukosestofskifte og ændringer i protein- og lipidmetabolisme, koagulopati og psykiske symptomer). Udviklingen af kardio- og arteriosklerose accelereres, men de nøjagtige mekanismer er i vidtgående grad uafklarede.

På basis af iagttagelser og erfaringer gjort de seneste år kan man konkludere, at sekretionen af hydrokortison er lavere end tidligere antaget, både i ro og under konkurrente, kritiske sygdomme og ved stress som f. eks. store kirurgiske indgreb og traumer. Mange patienter, som har nedsat binyrefunktion, behandles med suprafysiologiske steroiddoser, under såvel basale som akutte og kritiske omstændigheder. Blot en beskeden overdosering kan forårsage alvorlige bivirkninger. Det er af betydning at gøre sig klart, at binyreinsufficiens er en tilstand, der ikke præcist lader sig definere og afgrænse.

KORRESPONDANCE: Jørgen Lindholm. E-mail: j.lindholm.gm@gmail.com

ANTAGET: 16. februar 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. marts 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Jørgen Lindholm:

Adrenal insufficiency and treatment with glucocorticosteroid
Ugeskr Læger 2016;178:V10150788

Lately, it has been revealed that cortisol (hydrocortisone) secretion is lower than previously thought. Replacement doses of 10-15 mg/24 h seem sufficient in non-obese individuals. The day-night variation and in particular the fast oscillations in plasma cortisol concentration may be important for the patient's well-being. The lack of these fluctuations may explain why quality of life in some patients is unsatisfactory despite seemingly adequate substitution. It has been assumed that critical disease and stress such as major surgery require increased doses of hydrocortisone. Recently, this notion has been questioned, and in many patients with serious diseases the amount of hydrocortisone secreted is not increased. At present, there is no documentation for the benefit of high doses (100-400 mg hydrocortisone) in patients with critical disease and adrenal insufficiency.

LITTERATUR

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
2. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO et al. Adrenocortical insufficiency following glucocorticosteroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
3. Lindholm J. Adrenocortical insufficiency following glucocorticosteroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:L65.
4. Lindholm J. Problems in interpretation of the short ACTH test: an update and historical notes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123:441-5.
5. Lindholm J. The insulin hypoglycaemia test for the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol* 2001;54:283-6.
6. Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol* 1987;26:53-9.
7. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3725-45.
8. Olsen H, Mjølman M. Moderately impaired renal function increases morning cortisol and cortisol levels at dexamethasone suppression test in patients with incidentally detected adrenal adenomas. *Clin Endocrinol* 2015;83:762-83.
9. Chatha KK, Middle JG, Kilpatrick ES. National UK audit of the short synacthen test. *Ann Clin Biochem* 2010;47:158-64.
10. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
11. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM et al. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisolbinding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:281-7.
12. Paisley AN, Rowles SV, Brandon D et al. A subnormal peak cortisol response to stimulation testing does not predict a subnormal cortisol production rate. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1757-60.
13. Widmer IE, Puder JJ, König C et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4579-86.
14. Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *BMJ* 1963;2:887-91.
15. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4849-53.
16. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol* 2008;69:697-709.
17. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425-31.
18. Svensson J, Bengtsson B-A, Rosen T et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with and without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3306-12.
19. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE et al. Cortisol measures across the weight spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3313-21.
20. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2004;61:367-75.
21. Udelsman R, Chrousos GP. Hormonal responses to surgical stress. *Adv Exp Med Biol* 1988;245:265-72.
22. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997;121:123-9.
23. Boonen E, van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1569-82.
24. Boonen E, Bornstein SR, van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:805-15.
25. Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. *Med Clin N Am* 2001;85:1311-7.
26. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997;46:255-61.