Fludrocortison – eine kleine Intervention mit grosser Wirkung

Stefano Rimoldi, Andreas Oestmann, Peter Schlup
Medizinische Abteilung, Spital Grenchen

Summary

Fludrocortisone – a minor intervention with major effect

We report the case of a 70-year-old male with known renal insufficiency and taking potassium-sparing medication, who was admitted to hospital for life-threatening hyperkalaemia. After initial correction a further episode of progressive hyperkalaemia occurred. This was eventually attributed to primary adrenal dysfunction resulting from an earlier infarction of both adrenal glands associated with septic gangrene requiring below-knee amputation. At that time an addisonian crisis had occurred postoperatively but had been mistakenly interpreted as secondary to high-dose steroid therapy and its abrupt withdrawal. The patient's potassium level returned to normal under replacement therapy with fludrocortisone. In addisonian crisis the possibility of primary adrenal dysfunction should always be considered, even though secondary dysfunction seems plausible.

Fallbeschreibung

Die Zuweisung erfolgte wegen zunehmender Muskelschwäche des linken Beins. Bei Eintritt war der 70jährige Patient afebril, leicht somnolent, wies einen Status nach Unterschenkelamputation rechts und eine Beinschwäche links (M3) ohne Sensibilitätsstörung auf. Der Achillessehnenreflex links war nicht auslösbar. Das EKG (Abb. 1) zeigte einen tachykarden Sinusrhythmus, überdrehte Linkslage, einen verbreiterten QRS-Komplex und hohe T-Wellen in den präkordialen Ableitungen. Laborchemisch fiel ein erhöhtes Kalium mit 8,9 mmol/L, ein Harnstoff von 26,5 mmol/L und ein Kreatinin von 230 µmol/L auf mit einer errechneten Clearance von 25 ml/min. Aufgrund dieser Befunde wurde zunächst die Diagnose einer hyperkaliämischen Lähmung gestellt, welche unter Therapie mit einem Angiotensin-Antagonisten (AT-Antagonist) aufgetreten ist und eine Niereninsuffizienz im Rahmen einer bekannten diabetischen und hypertensiven Nephropathie. Unter einer kombinierten kaliumsenkenden Therapie mit Kalziumglukonat, Glukose/Insulin und Polystyrolsulfonat (Resonium®) zeigte sich eine Regredienz der Symptomatik und der EKG-Veränderungen (Abb. 2). Obwohl der AT-Antagonist sistiert wurde, stieg der Kalium-Wert nach initialer Normalisierung wieder bis 5,8 mmol/L an. Unsere Erstbeurteilung musste deshalb revidiert werden, weil eine Hyperkaliämie bei Niereninsuffizienz und dem Fehlen anderer Begleitfaktoren erst im Stadium der Oligurie auftritt. In dieser Situation half uns die Anamnese weiter.

Sechs Monate zuvor musste in einem auswärtigen Spital der rechte Unterschenkel aufgrund eines embolischen Verschlusses der A. tibialis posterior rechts und der Entwicklung eines septischen Infektes amputiert werden. Im Verlauf der Hospitalisation erlitt der Patient einen Mediainfarkt rechts mit sekundärer Einblutung und Zeichen von Hirndruck. Die Dosis der Steroide, die der Patient vor vier Jahren ursprünglich als Stosstherapie bei einer Perikarditis erhalten hatte, wurde deshalb vorübergehend von 5 mg

Abbildung 1
EKG bei einem Serumkaliumwert von 8,9 mmol/L.

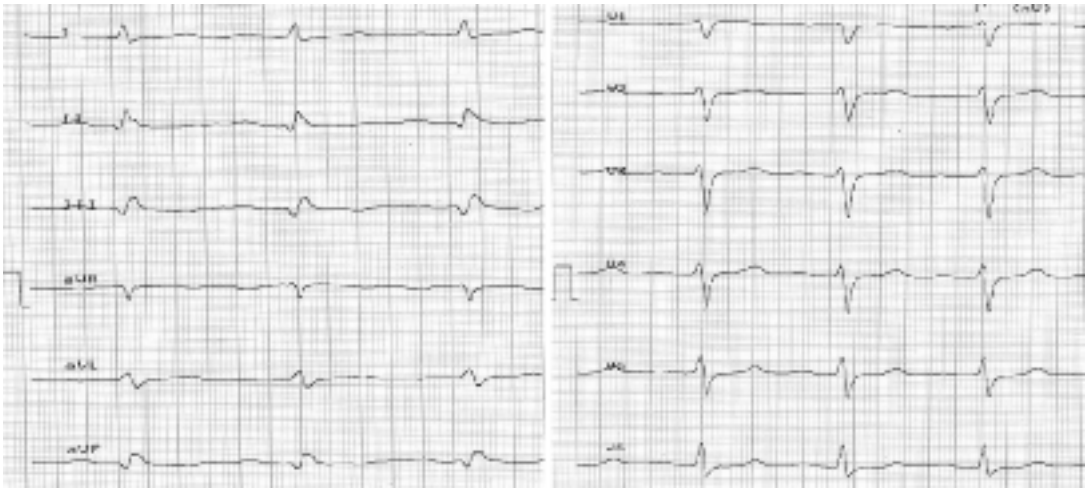

Abbildung 2
EKG bei einem Serumkaliumwert von 6,8 mmol/L.

Prednison auf 4× 50 mg Hydrocortison erhöht und nach drei Tagen wieder auf die Erhaltungsdosis reduziert. In der Folge trat eine Addison-Krise auf, welche als sekundäre Nebenniereninsuffizienz interpretiert wurde. Unter adäquater Substitution kam es zu einer raschen Erholung. Zehn Tage nach Insult erlitt der Patient eine Lungenembolie, weshalb eine Antikoagulation begonnen und die Verlegung auf eine Rehabilitationsabteilung vorgenommen wurde. Dort wurde die Fludrocortison-Dosis schrittweise reduziert, worauf sich eine dokumentierte, aber nicht weiter abgeklärte Hyperkaliämie von 6 mmol/L entwickelte. Bis zum Eintritt in unsere Klinik stieg der Kaliumwert bis auf 8,9 mmol/L an. Unsere Laborbestimmungen bewiesen das Vorliegen einer primären Nebenniereninsuffizienz: ACTH 335 ng/L (Referenzwert 0–46,0 ng/L), Renin 148,9 ng/L (Referenzwert 0,1–16 ng/L), Nüchterncortisol 31 nmol/L (Referenzwert 193–690 nmol/L) und Aldosteron 140 pmol/L (Referenzwert 28–440 pmol/L). Durch Synacthen® (0,25 mg) liess sich weder die Cortisol- noch die Aldosteronausschüttung stimulieren. Die Antikörper gegen Nebennierenrinde und 21-Hydroxylase waren negativ. Unter der Substitution mit Fludrocortison (Florinef®) normalisierte sich das Kalium, Harnstoff und Kreatinin waren regredient. Ursache für die primäre Nebenniereninsuffizienz war ein Nebenniereninfarkt beidseits im Rahmen der Sepsis. Die entsprechende Diagnose war bereits im CT-Thorax/Abdomen gestellt worden, welches zur Aufdeckung der Lungenembolie geführte hatte.

Kommentar

Thomas Addison beschrieb 1855 als Erster ein durch Gewichtsverlust und Hyperpigmentierung charakterisiertes klinisches Syndrom und identifizierte als Ursache die Zerstörung der Nebennieren. Heute unterscheiden wir zwei Formen der Nebenniereninsuffizienz (primär vs. sekundär), wobei sich die Bezeichnung nach dem Ort der Störung richtet und nicht nach den möglichen Ursachen. Bei der primären Form liegt das Problem in der Nebenniere selber mit Ausfall von Produktion und Ausschüttung der Nebennierenhormone. Bei der sekundären Form liegt eine fehlende hypophysäre oder hypothalamische Stimulierung der Nebennieren vor. Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist eine seltene Krankheit mit einer Inzidenz von 4,7–6,2 pro Million Einwohner, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Die Hauptursache war früher die Tuberkulose. Dies trifft für Entwicklungsländer weiterhin zu, in der Schweiz dagegen haben 80–90% der Patienten mit einer primären Nebenniereninsuffizienz eine Autoimmunadrenalitis. Sie tritt in 40% der Fälle als isolierte Krankheit, in 60% der Fälle im Rahmen einer autoimmunen Polyendokrinopathie auf. Andere Ätiologien, auch jene bei unserem Fall, sind selten [1]. Die Symptome der chronischen Nebenniereninsuffizienz sind Müdigkeit, verminderte Muskelkraft, Abdominalschmerzen, Nausea und Erbrechen und bei Frauen eine Abnahme der Libido. Bei akuter Nebenniereninsuffizienz sind es Hypotension, Fieber, Bauchschmerzen und Erbrechen. Bei Kindern kann es zu hypoglykämischen Krampfanfällen kommen. Nur bei primärer, nicht aber sekundärer Nebenniereninsuffizienz liegen Salzverlangen, Hyperpigmentierung der Haut und Schleimhäute sowie eine Hyperkaliämie vor [1]. Nur bei der primären Nebenniereninsuffizienz ist das ACTH erhöht. Das Nüchterncortisol und das Aldosteron liegen im unteren Normbereich oder sind erniedrigt. Die Reninaktivität ist erhöht (Tab. 1). Das Dehydroepiandrosteron ist tief, bei Frauen häufig nicht nachweisbar [1]. Der ACTH-Stimulationstest (Synacthen®-Test) fällt pathologisch aus, wobei der Cut-off-Wert von verschiedenen Auto-

Tabelle 1. Befunde bei primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz.

Nebennierenrindeninsuffizienz	Primär	Sekundär
Nüchterncortisol	↓	Normal bis ↓
ACTH	↑	Normal bis ↓
Aldosteron	Normal bis ↓	Normal
Renin	↑	Normal
Cortisol nach ACTH-Stimulation	↓	Anstieg inadäquat

ren unterschiedlich festgelegt wird [2, 3]. Bei der autoimmunen Adrenalitis können in 80% der Fälle positive Antikörper gegen die Nebennierenrinde oder 21-Hydroxylase nachgewiesen werden.

Zur Substitutionstherapie wird die Gabe von Kortison-Acetat in zwei Dosen empfohlen (z.B. 25 mg am Morgen und 12,5 mg am Abend). Die Substitution mit Fludrocortison muss nur bei der primären Nebenniereninsuffizienz erfolgen (0,05–0,2 mg morgens). Das Monitoring erfolgt anhand klinischer Symptome, da es mit Ausnahme der Elektrolyt- und Reninbestimmung keinen validierten Labor-Parameter zur Therapieüberwachung gibt [4, 5]. Die Patienten müssen instruiert werden, in Stresssituationen die Steroiddosis anzupassen. Die Abgabe eines Notfallausweises ist deshalb notwendig.

In unserem Fallbeispiel war die Hyperkaliämie wegweisend für die Diagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz. Da die Kalium-Homöostase durch das Mineralokortikoid Aldosteron erfolgt, welches in der Zona glomerulosa unter der Kontrolle des Renin-Angiotensin-Systems gebildet wird, tritt bei einer sekundären Nebenniereninsuffizienz nie eine Hyperkaliämie auf. Wenn eine Hyperkaliämie vorliegt, muss im Rahmen einer Addison-Krise differentialdiagnostisch immer an eine primäre Nebenniereninsuffizienz gedacht werden [5], auch wenn eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz auf den ersten Blick plausibel erscheint.

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Oestmann
Medizinische Abteilung
Spital Grenchen
CH-2540 Grenchen
aoestmann_gr@spital.ktso.ch

Literatur

1 Arlt W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. Lancet 2003;361:1881–93.
2 Oelkers W. Adrenal insufficiency. NEJM 1996;355:1206–12
3 May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotropic hormone test in practice. Am J Med 1985;79:679–84.
4 Fiad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45:529–34.
5 Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:259–64.