

An Nebenwirkungen von Medikamenten denken

Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz unter Fluconazol

Dr. med. Sarah Feller^a, Dr. med. Aline Ekkernkamp^a, Dr. med. Tilman Drescher^b,
Dr. med. Christian Rothermundt^c, Dr. med. Christoph Schwab^d, Dr. med. Aurelius Omlin^c, Dr. med. Stefan Bilz^b

^aKlinik für Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen; ^bKlinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselkrankheiten, Kantonsspital St. Gallen; ^cKlinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen; ^dKlinik für Urologie Kantonsspital St. Gallen

Fallbeschreibung

Anamnese und Befunde (Patienteninformation, klinische Befunde, diagnostische Verfahren)

Der bis anhin selbständig mit der Ehefrau lebende 71-jährige Patient war zur palliativen Nephrektomie links zugewiesen worden, nachdem im Rahmen der Abklärungen linksseitiger Hüftschmerzen ein ossär, lymphogen und pulmonal metastasiertes Nierenzellkarzinom diagnostiziert worden war. Weiter lag ein grosser Thrombus in der Vena cava vor mit Wandinfiltration, sodass neben der Nephrektomie eine Abdominorakotomie mit Cava-Ersatz notwendig war. Im histologischen Präparat zeigte sich ein nahezu die gesamte Niere einnehmendes hellzelliges Nierenzellkarzinom mit unter anderem Infiltration der Nebenniere entsprechend einem Stadium pT4, Fuhrmann Grad 2, fokal 3, pN2 (2/19), LV11. Zehn Tage postoperativ wurde bei Fieber computertomographisch ein Abszess in der ehemaligen Nierenloge links diagnostiziert und eine Abszessdrainage eingelegt. Die initiale antibiotische Therapie wurde nach Erhalt der Kulturergebnisse aus dem Abszesspunktat mit Nachweis von *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, Sprosspilzen und *Enterococcus faecium* von Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Piperacillin/Tazobactam auf Imipenem, Vancomycin und Fluconazol umgestellt. Im weiteren Verlauf wurde der Patient zunehmend hypoton und adynam mit immobilisierendem Schwindel, Schwächegefühl und kognitiver Verlangsamung. Im Labor fiel neu eine Hyponatriämie auf. Bei einer Nüchtern-Kortisolbestimmung lag der Serumspiegel bei 14 nmol/l (Norm 140–640 nmol/l) und das Plasma-ACTH bei 225 ng/l (Norm 9–52 ng/l), womit die Diagnose einer primären Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz gestellt wurde.

Therapie und Verlauf (therapeutische Intervention, Follow-up)

Unter der Substitutionstherapie mit Hydrocortison – initial 50 mg pro Tag – kam es zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes; Blutdruck und

Hyponatriämie normalisierten sich (Abb. 1). Nach einer passager hyperaktiv deliranten Phase verbesserte sich auch der kognitive Zustand des Patienten rasch.

Im weiteren Verlauf zeigte sich der Infekt unter fortgeführter antibiotischer Therapie supprimiert. Bei nachgewiesener Candidämie wurde die Therapie mit Fluconazol als Dauer-Suppressionstherapie aber beibehalten. Im Rahmen der Infektsituation erfolgte bei computertomographischem Nachweis einer Progression der Lymphknoten- und ossären Metastasen zuerst eine palliative Radiotherapie und erst nach Stabilisation wurde eine palliative Systemtherapie mit Temsirolimus geplant. Zwischenzeitlich konnte der Patient ins Altersheim entlassen werden, wo er an Stöcken einige Schritte mobil war.

Diskussion

Die Nebennierenrinden-Insuffizienz ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit einem Mangel an Kortisol und – je nach Ebene der Schädigung – auch Aldosteron und adrenalen Androgenen. Die Einteilung der NNR-Insuffizienz richtet sich nach der Lokalisation der Schädigung bzw. Störung: Bei der *primären* NNR-Insuffizienz ist die Nebenniere betroffen, bei der *sekundären* NNR-Insuffizienz die übergeordneten Zentren in Hypophyse bzw. Hypothalamus.

Eine sekundäre NNR-Insuffizienz ist Folge einer zu geringen ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde. Sie wird am häufigsten nach einer vorangegangenen Therapie mit Kortikosteroiden mit konsekutiver Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beobachtet. Tumoren im Sellabereich (z.B. Hypophysenadenome, Rathke-Zysten, Kraniopharyngeome) oder infiltrative Erkrankungen (Sarkoidose, Histiozytose) sind weitere Ursachen und in der Regel mit dem Ausfall weiterer Hypophysenhormone vergesellschaftet. Ein isolierter ACTH-Mangel durch eine hypothalamo-hypophysäre Läsion ist selten und am ehesten im Rahmen einer lymphozytären Hypophysitis zu beobachten.



Sarah Feller

Als bei weitem häufigste Ursache einer primären NNR-Insuffizienz gilt die Autoimmunadrenalitis. Diese kann isoliert auftreten oder Teil eines polyglandulären Syndroms sein. Verschiedene genetische Syndrome können ebenfalls zu einer primären NNR-Insuffizienz führen, wobei sich diese häufig im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter manifestieren. Hierunter fallen zum Beispiel die Adrenoleukodystrophie und das adrenogenitale Syndrom. Infektionen mit Beteiligung beider Nebennieren waren früher häufige Ursachen einer NNR-Insuffizienz und sind es in bestimmten Regionen der Welt immer noch. Dazu gehören die Tuberkulose, einige Pilzinfektionen und HIV. Die Infiltration beider Nebennieren durch Metastasen, Lymphome oder auch Amyloidose kann zu einem Funktionsverlust der Nebennieren führen. Eine beidseitige Blutung ist eine seltene, aber im Sinne des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms bei Meningokokkensepsis «klassische» Ursache einer NNR-Insuffizienz; gelegentlich findet sich eine solche Blutung auch im Rahmen eines Antiphospholipidsyndroms [1].

Verschiedene Medikamente können über die Hemmung der Kortisol synthese (z.B. Ketoconazol, Fluconazol und Etomidat) oder Aktivierung des Kortisolmetabolismus (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin) zu einer primären NNR-Insuffizienz führen. Unter Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib, der unter anderem beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eingesetzt wird, wurden ebenfalls Fälle einer NNR-

Insuffizienz beobachtet. Pathogenetisch wird hier eine Hämorrhagie in den stark vaskularisierten Nebennieren durch Hemmung des *vascular endothelial growth factor-receptors* (VEGF) vermutet.

Im vorliegenden Fall fanden sich bei negativen 21-Hydroxylase-Antikörpern keine Hinweise auf eine autoimmune Ursache der NNR-Insuffizienz. Bildgebend zeigten sich im Bereich der verbliebenen rechten Nebenniere keine Hinweise auf eine Metastasierung, Einblutung oder Abszessbildung.

Bei fehlenden Hinweisen auf eine andere Ursache und aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs von Beginn der Fluconazol-Therapie und klinischer Manifestation der NNR-Insuffizienz führten wir diese auf die antimykotische Therapie zurück.

Ketoconazol, ein Imidazolderivat und häufig topisch angewendetes Antimykotikum, wird auch in der Therapie des Cushing-Syndroms und – vor allem ausserhalb von Europa – teilweise auch beim Prostatakarzinom eingesetzt, da es die 17- α -Hydroxylase/17,20-Lyase und 11 β -Hydroxylase und somit die adrenale Kortikosteroid- und Androgensynthese hemmt. Inzwischen ist beim Prostatakarzinom ein spezifischer CYP17-Hydroxylase und -Lyase Hemmer (Abirateron) zur Therapie in der kastrationsresistenten Situation zugelassen.

Fluconazol, ein Triazolderivat und Antimykotikum, gilt gegenüber Ketoconazol als insgesamt nebenwirkungsärmer. In Fallberichten, insbesondere von intensivpflegepflichtigen Patienten, wurde bei der Therapie

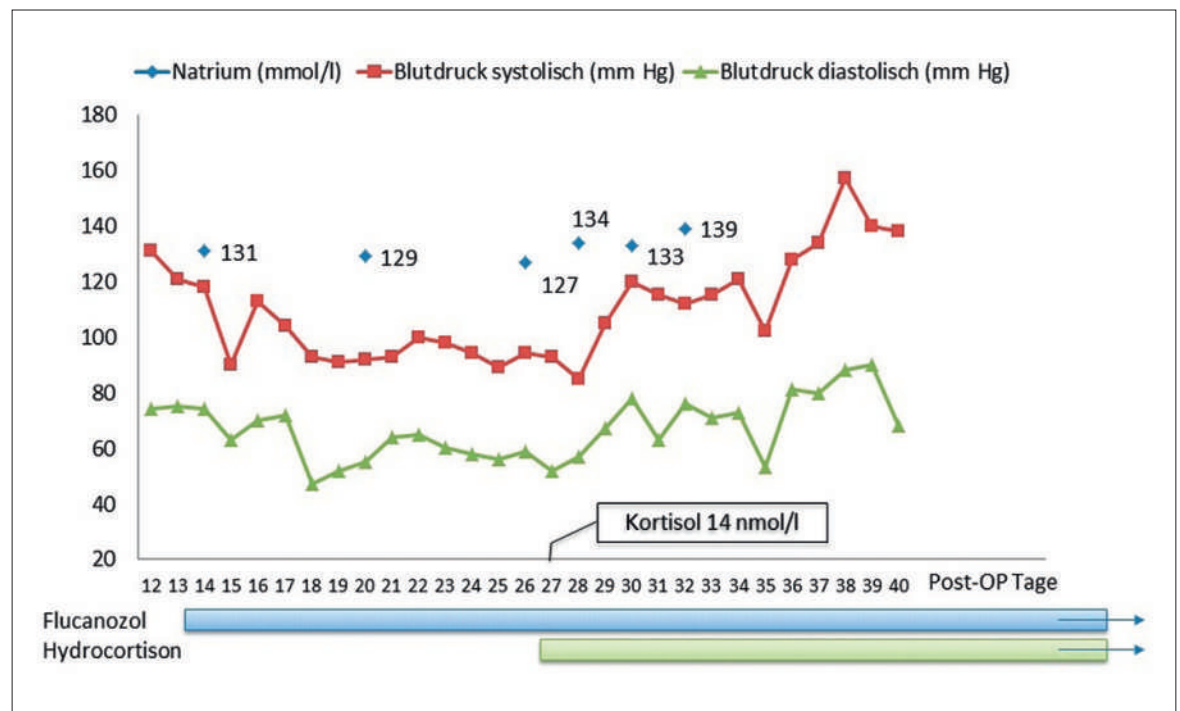


Abbildung 1: Verlauf von Vitalparametern und Natrium vor und nach Therapiebeginn mit Hydrocortison.

Korrespondenz:
Sarah Feller
Kantonsspital St.Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St.Gallen
sarah.feller[at]kssg.ch

von Pilzinfektionen mit Fluconazol das Auftreten einer Nebennierenrinden-Insuffizienz beschrieben [2–4]. Eine Normalisierung der Nebennierenrinden-Funktion nach Absetzen des Antimykotikums wurde dabei ebenfalls beobachtet. In vitro-Untersuchungen zeigen, dass auch Fluconazol die 17 α -Hydroxylase und 11 β -Hydroxylase hemmen kann [5].

Das Wichtigste für die Praxis

- Insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen prädisponierenden Faktoren für eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz, wie Intensivpflegepatienten oder wie im beschriebenen Fall Entfernung einer Nebenniere, sollte bei Therapie mit Fluconazol das Risiko einer NNR-Insuffizienz bedacht werden.
- Bei suggestiven, wenngleich unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Hypotonie, Hypoglykämie, Hyperkaliämie und Hyponatriämie ist eine Abklärung hinsichtlich einer Nebennierenrindeninsuffizienz durch die Bestimmung des Serumkortisols morgens um 8 Uhr nüchtern, gegebenenfalls auch ein 250 ug Synacthen®-Test indiziert.
- Durch die Substitution mit Hydrocortison können eine rasche Beschwerdebesserung erreicht und lebensbedrohliche Komplikationen vermieden werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency [Internet]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Mar;3(3):216–26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1) PMID:25098712.
- 2 Gradon JD, Sepkowitz DV. Fluconazole-associated acute adrenal insufficiency [Internet]. *Postgrad Med J* 1991 Dec;67(794):1084–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1800972> <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.67.794.1084-a> PMID:1800972.
- 3 Albert SG, DeLeon MJ, Silverberg AB. Possible association between high-dose fluconazole and adrenal insufficiency in critically ill patients [Internet]. *Crit Care Med* 2001 Mar;29(3):668–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373442> <http://dx.doi.org/10.1097/O0003246-200103000-00039> PMID:11373442.
- 4 Shibata S, Kami M, Kanda Y, Machida U, Iwata H, Kishi Y et al. Acute adrenal failure associated with fluconazole after administration of high-dose cyclophosphamide [Internet]. *Am J Hematol*. 2001 Apr;66(4):303–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279645> <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.1063> PMID:11279645.
- 5 van der Pas R, Hofland LJ, Hofland J, Taylor AE, Arlt W, Steenbergen J et al. Fluconazole inhibits human adrenocortical steroidogenesis in vitro [Internet]. *J Endocrinol* 2012 Dec;215(3):403–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23038793> <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-12-0310> PMID:23038793.