

Szteroid-kezelés a klinikus szemével

2016. május 19.

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Tanfolyam

Dr. Tóth Miklós

egyetemi tanár, az MTA doktora

Semmelweis Egyetem, ÁOK

II. Belgyógyászati Klinika

Budapest

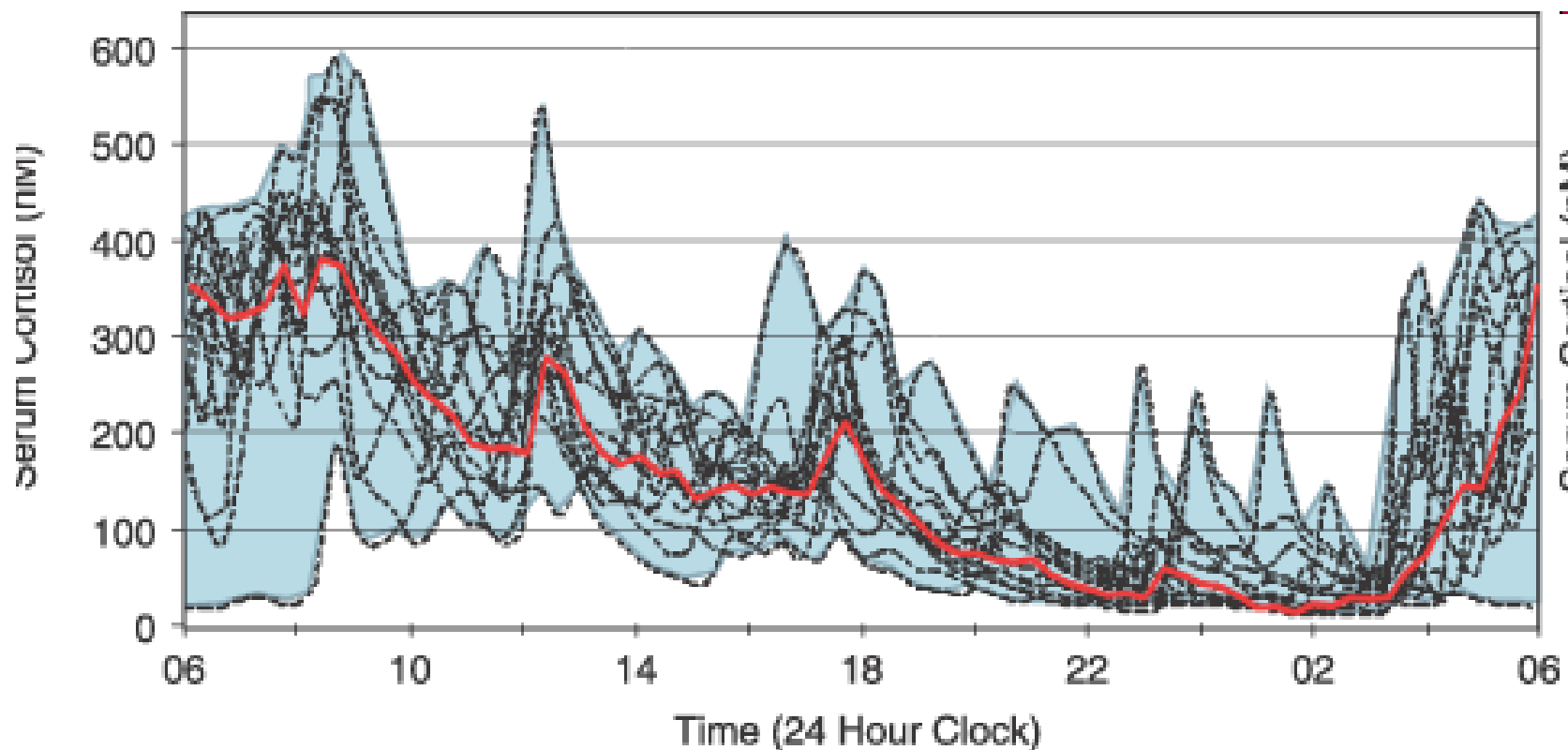
A glükokortikoid szekréció legfontosabb paramétere

Napi kortizol szekréciós ráta

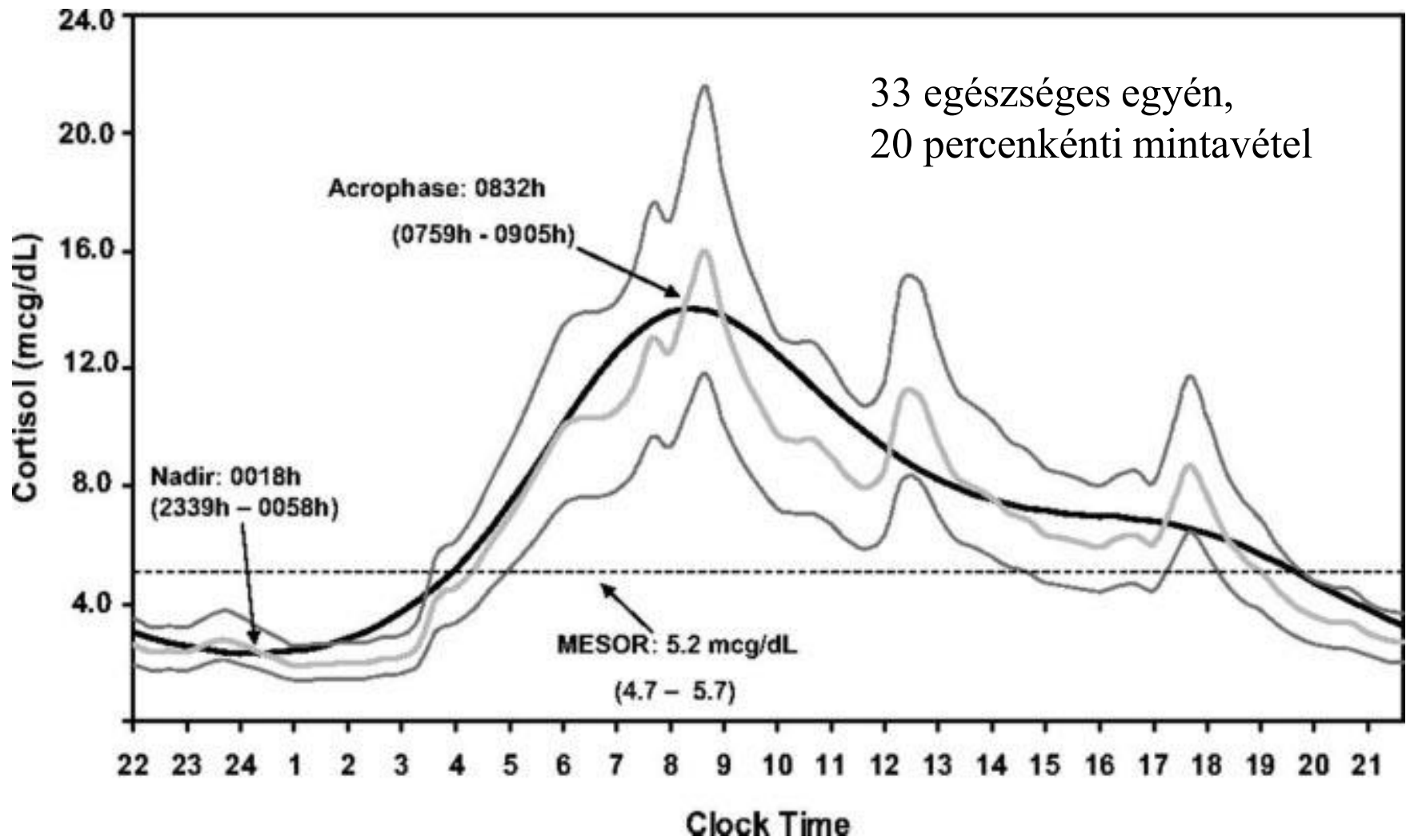
Cirkadián ritmus

Pulzatilitás

Egészséges egyének szérum kortizol koncentrációjának napszaki ingadozása



A szérum kortizol cirkadián ritmusa



Napi kortizol termelés meghatározása

Korábbi adatok szerint a napi termelés ill. az elfogadott szubsztitúciós kortizol dózis: 20-25 mg/nap

NIH

Módszer: folyadékkromatográfia, tömegspektrometria

A kortizol egy stabil izotópját infundálták 31 órán át, a feltételezett FPR 5%-ával.

Vérvétel: 20 percenként

A napi kortizol termelés önkéntesben: 9.9 ± 2.7 mg/nap

Mellékvesekéreg elégtelenség

Primer és szekunder

Akut és krónikus

A primer mellékvesekéreg elégtelenség

Definíció

mellékvesekéreg pusztulás következménye

Epidemiológia

incidencia: - 5/millió/év

prevalencia: 100-140/millió

Etiológia

autoimmun 70-80%

tuberculosis 10%

egyéb 10%

gombás infekciók, adrenoleukodystrophia
amyloidosis, lymphoma, daganat-áttét
mellékvese-bevérzés, haemochromatosis
ACTH-rezisztencia

A krónikus mellékvesekéreg elégtelenség klinikai jellemzői

Panaszok	Gyakoriság (%)
Gyengeség, fáradékonyság	100
Anorexia	100
Gastrointesztinális tünetek	92
hányinger	86
hányás	75
székrekedés	33
hasi fájdalom	31
hasmenés	16
Só-éhség	16
Orthosztatikus hipotonia	12
Izom- izületi fájdalom	6-13

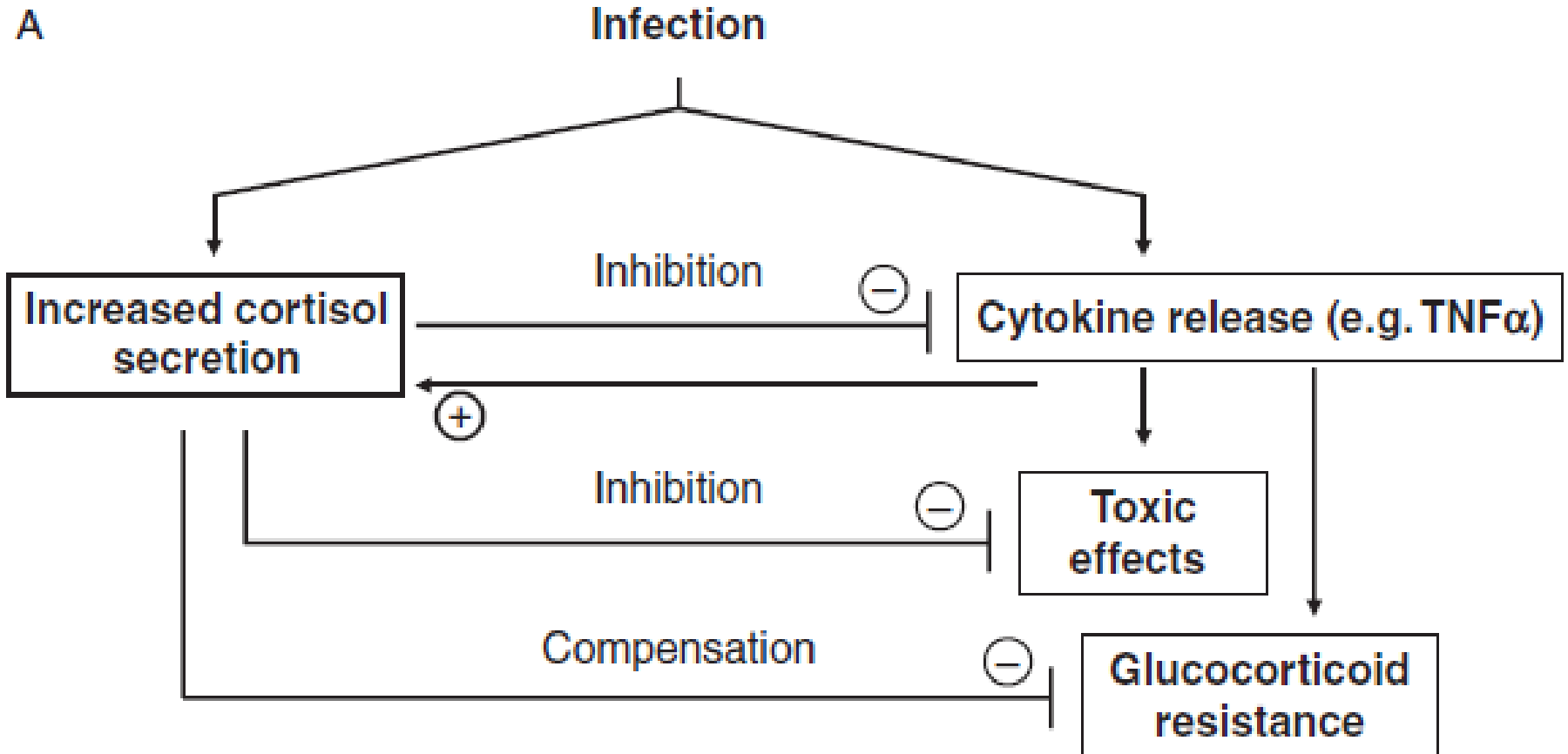
A krónikus mellékvesekéreg elégtelenség klinikai tünetei

Tünetek	Gyakoriság (%)
Testsúly-csökkenés	100
Hiperpigmentáció	94
Hipotónia (<110/ x Hgmm)	88-94
Vitiligo	10-20
Periaurikularis meszesedés	5

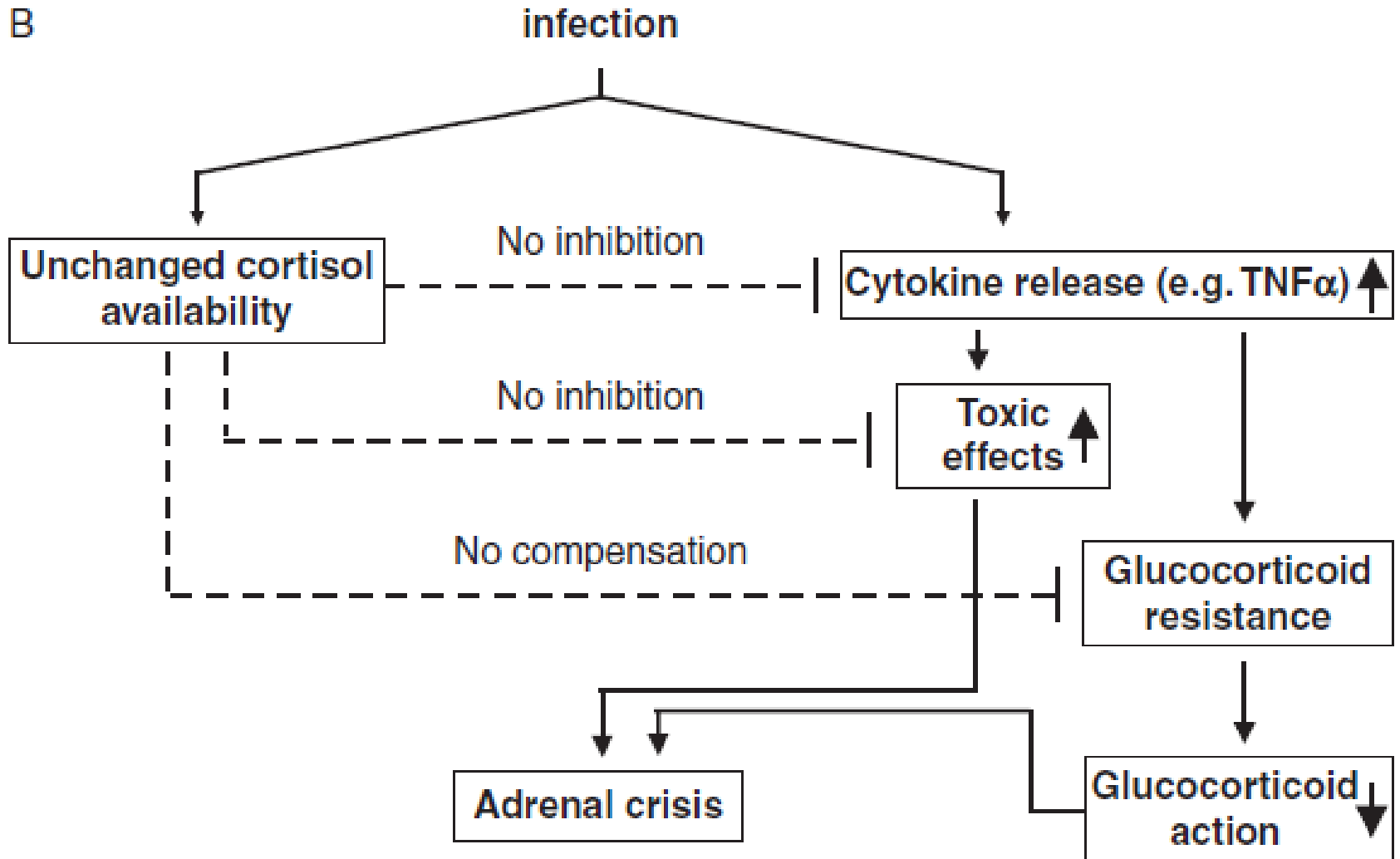
A krónikus mellékvesekéreg elégtelenség laboratóriumi jellemzői

	Gyakoriság (%)
Elektrolit-eltérések	92
hiponatraemia	88
hiperkalemia	64
hiperkalcemia	6
Azotemia	55
Anemia	40
Eosinophilia	17

A glükokortikodok hatásai súlyos infekcióban



Súlyos infekció és hypadrenia



A mellékvesekéreg-elégtelenség laboratóriumi diagnosztikája

Reggeli plazma kortizol

<5 µg/dl (<140 nmol/l) alátámasztja a hypadrenia diagnózist

≥20 µg/dl (≥550 nmol/l) kizárja a hypadrenia diagnózist

Rövid ACTH-teszt (250 µg ACTH-[1-24]-tetracosactid)

alapelv: endogen ACTH szükséges a zona fasciculata válaszkészségéhez

elvágsági határ: 17-20 µg/dl között (500-600 nmol/l)

hátrány: 250 µg ACTH-(1-24) szuprafiziológiás

fals negatív eredmények (sok beteg nem kap szubsztitúciót)

Az elégséges plasma kortizol értékek

Enyhe stressz (laparoscopia, inguinalis hernia)

18-30 $\mu\text{g/dl}$ (500-630 nmol/l)

Cholecystectomy, hysterectomy

32 $\mu\text{g/dl}$ (900 nmol/l)

Colectomia, aorto-femoralis bypass

52 $\mu\text{g/dl}$ (1430 nmol/l)

ACTH-teszt = Synacthen-teszt

250 µg tetracosactid [1-24 szintetikus ACTH]



A primer hypadrenia laboratóriumi diagnózisa

Az Amerikai Endokrin Társaság ajánlása:

Synacthen-teszt során (30 v. 60 min)

a csúcs-kortizol koncentráció > 500 nmol/l (18 μ g/dl)

Ha a Synacthen-teszt nem elérhető

bazális szérum kortizol < 140 nmol/l (5 μ g/dl)

és

plazma ACTH $>$ a normál felső határának kétszerese

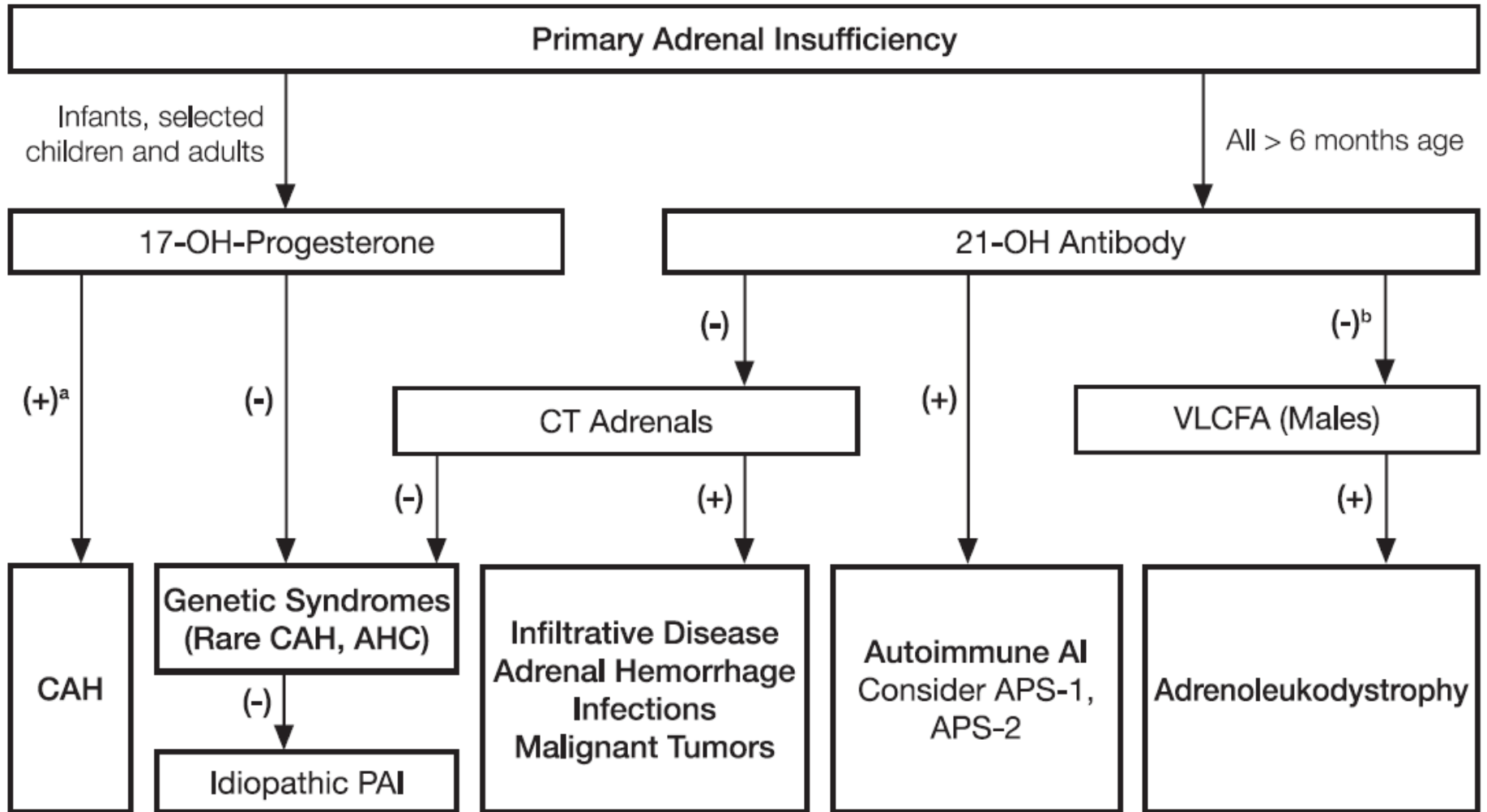
A primer hypadrenia laboratóriumi diagnózisa

Az Amerikai Endokrin Társaság ajánlása:

A kortizol meghatározáson túlmenően javasolt:

- renin és aldoszteron meghatározás
- a mellékvese-elégtelenség etiológiájának meghatározása

A primer hypadrenia etiológiai diagnózisa



Szabad és fehérjéhez kötött kortizol

Plazma kortizol frakciók

szabad kortizol	5-10%
fehérjéhez kötött	90-95%
(kortizol kötő globulin-CBG, albumin)	

A CBG-szintet módosító tényezők

kórosan magas:	hyperoestrogen állapotok terhesség
kórosan alacsony:	nephrosis syndroma máj-cirrhosis hyperthyreosis

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség epidemiológiája

Keresztmetszeti vizsgálat: megkeresés levélben

Würzburg (n=148), Charité, Berlin (N=535)

Kizáró okok: prednisolon ekvivalens dózis $>7,5$ mg
betegségtartam < 12 hónap
ACC, ALD

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség gyakorisága

6,3 krízis/100 betegév

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség gyakorisága

6,3 krízis/100 betegév

	Primer mellékvese- kéreg elégtelenség		Szekunder mellék- vesekéreg elégtelenség	
Összes krízis/beteg	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0	135	53.1	124	65.1
1	58	22.8	32	16.9
2	24	9.4	8	4.2
3	10	3.9	12	6.3
≥4	27	10.6	14	7.4

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség kockázati tényezői

AC hospitalizációval (n=444)	RR	95% CI	<i>P</i>
DHEA-pótlás	0.88	0.52–1.49	0.63
GC dózis/m ²	1.02	0.98–1.07	0.32
Kezdeti életkor	0.98	0.96–1.01	0.12
Nő vs. férfi	1.66	1.00–2.75	0.05
Edukációs státusz	1.22	0.70–2.14	0.49
Interkurrens betegség	1.81	1.13–2.90	0.01
BMI	0.98	0.93–1.03	0.40
Szekunder vs. primer	0.51	0.27–0.97	0.04

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség kockázati tényezői

AC hospitalizációval (n=444)	RR	95% CI	P
DHEA-pótlás	0.88	0.52–1.49	0.63
GC dózis/m ²	1.02	0.98–1.07	0.32
Kezdeti életkor	0.98	0.96–1.01	0.12
Nő vs. férfi	1.66	1.00–2.75	0.05
Edukációs státusz	1.22	0.70–2.14	0.49
Interkurrens betegség	1.81	1.13–2.90	0.01
BMI	0.98	0.93–1.03	0.40
Szekunder vs. primer	0.51	0.27–0.97	0.04

BSA: testfelület.

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség kockázati tényezői

AC hospitalizációval (n=444)	RR	95% CI	P
DHEA-pótlás	0.88	0.52–1.49	0.63
GC dózis/m ²	1.02	0.98–1.07	0.32
Kezdeti életkor	0.98	0.96–1.01	0.12
Nő vs. férfi	1.66	1.00–2.75	0.05
Edukációs státusz	1.22	0.70–2.14	0.49
Interkurrens betegség	1.81	1.13–2.90	0.01
BMI	0.98	0.93–1.03	0.40
Szekunder vs. primer	0.51	0.27–0.97	0.04

BSA: testfelület.

Mortalitás Addison-kórban

Norvégia, kórházi elbocsájtó diagnózisok, 1943-2005

811 beteg

Norvég halálozási regiszter

147 elhúnyt

SMR 1.15 (95% CI) 0.96–1.35

SMR (dg- <40 év) 1.50 (95% CI 1.09–2.01)

ffi: 2.03 (95% CI 1.19–2.86)

Mortalitás Addison-kórban

Átlagos élettartam:

férfi 64,8 év

nő 75,7 év

Fontosabb halálokok:

akut mellékvesekéreg elégtelenség

infekció

hirtelen halál

West Midland hypopituitarismus adatbázis, 1992-2000, UK

Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM.

A hypopituitarismus oka	Betegszám
Non-functionáló adenoma	573 (57%)
Craniopharyngioma	118 (12%)
Prolactinoma	93 (9%)
Idiopathiás hypopituitarismus	92 (9%)
Empty sella syndroma	21 (2%)
Gonadotropinoma	14 (1%)
Sheehan's syndroma	7 (<1%)
Thyrotropin-termelő tumor	5 (<1%)
Hypophysis bevérzés	2 (<1%)
Arachnoideális cysta	2 (<1%)
Lymphocytás hypophysitis	1 (<1%)
Parasellar lesiók	26 (3%)
Ismeretlen	60 (6%)
Összesen	1014

Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature

Anna Crown and Stafford Lightman

Henry Wellcome Laboratories for Integrative Neuroscience and Endocrinology, University of Bristol, Bristol, UK

Whatever regimen we prescribe, we cannot mimic the physiological rhythms of cortisol secretion.

What we can do is assess the potential adverse effects of 'too much' glucocorticoid replacement therapy, in terms of risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease.

There is no evidence that patients experience adverse effects on low dose replacement therapy (15 mg hydrocortisone daily).

A hormonpótló glükokortikoid kezelés metabolikus következményei

KIMS adatbázis

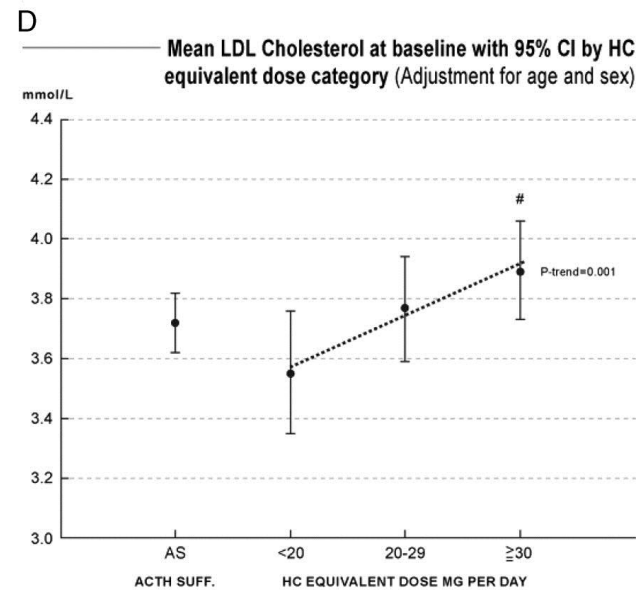
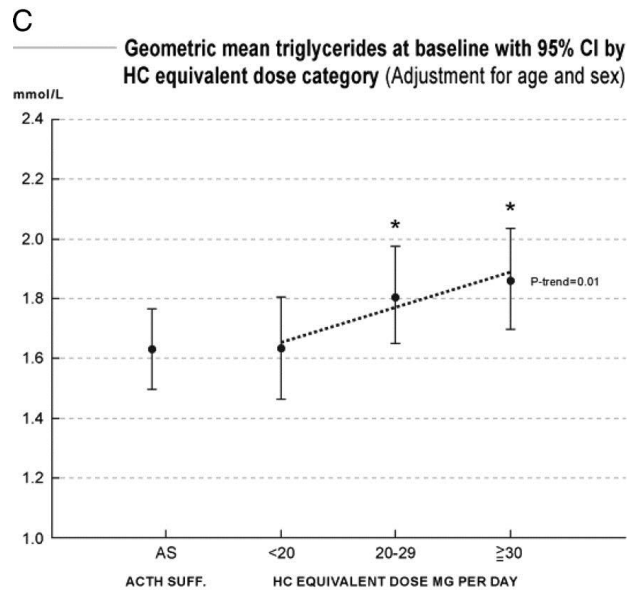
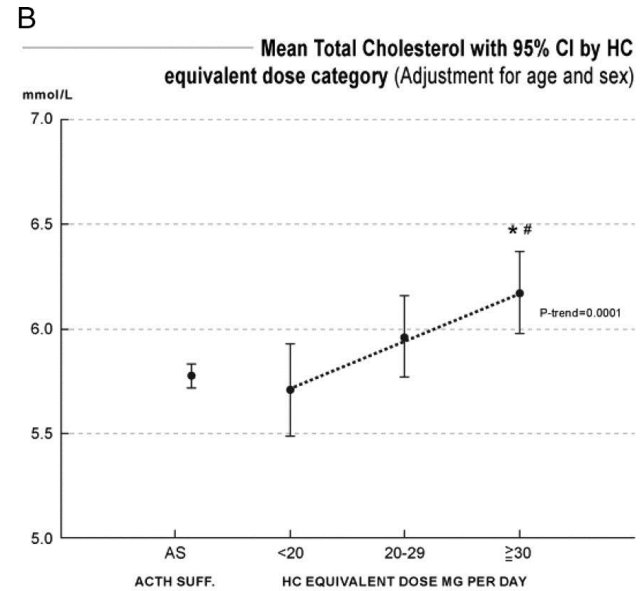
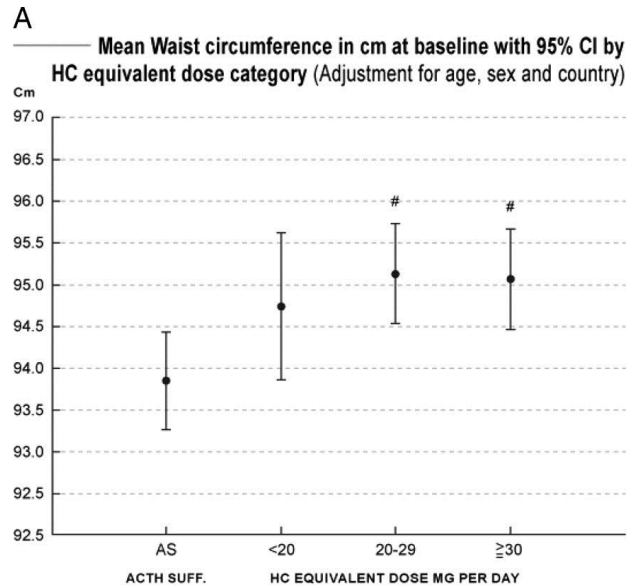
A hormonpótló glükokortikoid kezelés metabolikus következményei

KIMS adatbázis - kiindulási adatok GH-kezelés előtt

	HC group	CA group	PD group	AS group	Total
N	1168	487	52	717	2424
Diagnosis					
Idiopathic GHD	104 (8.9)	39 (8.0)	5 (9.6)	157 (21.9)	305 (12.6)
Pituitary adenoma	520 (44.5)	279 (57.3)	27 (51.9)	284 (39.6)	1110 (45.8)
Chraniopharyngioma	225 (19.3)	70 (14.4)	8 (15.4)	38 (5.3)	341 (14.1)
Brain tumors	88 (7.5)	25 (5.1)	3 (5.8)	84 (11.7)	200 (8.2)
Other diagnosis	231 (19.8)	74 (15.2)	9 (17.3)	154 (21.5)	468 (19.5)
Gender					
Males	655 (56.1)	272 (55.9)	30 (57.7)	329 (45.9)	1286 (53.0)
Females	513 (43.9)	215 (44.1)	22 (42.3)	388 (54.1)	1138 (47.0)
Childhood onset GHD	294 (25.2)	63 (12.9)	13 (25.0)	257 (35.8)	627 (25.9)
Age at baseline (yr)	42.7 ± 14.6	49.0 ± 14.0	44.9 ± 14.0	39.6 ± 15.3	43.1 ± 15.1

HC: hydrocortison, CA: cortison acetát, PD: prednisolon/dexamethason, AS: GC-dal nem pótlott

A hormonpótló glükokortikoid kezelés metabolikus következményei



Glükokortikoid szubsztitúciós dózis és mortalitás

Westmidland acromegalia adatbázis, Birmingham
Alapítva: 1990, Betegszám : 501 (2006)

Hydrocortison napi adag (mg)	SMR	RR	95% CI	P érték
Nulla	1.35		1.1, 1.7	0.006
<25	2.26		1.4, 3.7	0.0011
≥25	2.82		2.2, 3.7	<0.00001
Nulla		1		
0 < HC ≤ 20		1.3	0.7, 2.6	0.439
20 < HC ≤ 25		1.4	0.6, 3.3	0.429
25 < HC ≤ 30		1.6	1.1, 2.4	0.014
HC > 30		2.9	1.4, 5.9	0.003

A klinikai gyakorlatban alkalmazott glükokortikoidok

	Ekvivalens			
	Napi dózis (mg)	glüko- kortikoid potenciál	mineralo- kortikoid potenciál	Plazma féléletidő (min)
Rövid hatásúak				
hidrokortizon	20	1	2	90
kortizon	25	0,8	2	80-118
Intermedier hatásúak				
prednison	5	4	1	60
prednisolon	5	4	1	115-200
triamcinolon	4	5	0	30
methylprednisolon	4	5	0	180
Hosszú hatásúak				
dexamethason	0,5	25-50	0	200
betamethason	0,6	25-50	0	300

A primer mellékvesekéreg elégtelenség kezelése

Krónikus szubsztitúciós kezelés

Glükokortikoid pótlás

napi 10-20 mg hydrocortison, 2-3 részben

Mineralocorticoid pótlás

napi 50-150 ug fludrocortison, 1-2 részben

Mellékvese androgének pótlása

nőkben, DHEAS (?)

Addisonos krízis

1. napi 200-300 mg hydrocortison infúzió

2000-5000 ml fiziológias konyhasó oldat

Hydrocortison hiányában: prednisolon,
methylprednisolon

Mineralocorticoid pótlás

Szekunder hypadreniában szükségtelen

Hypertoniával társulás esetén:

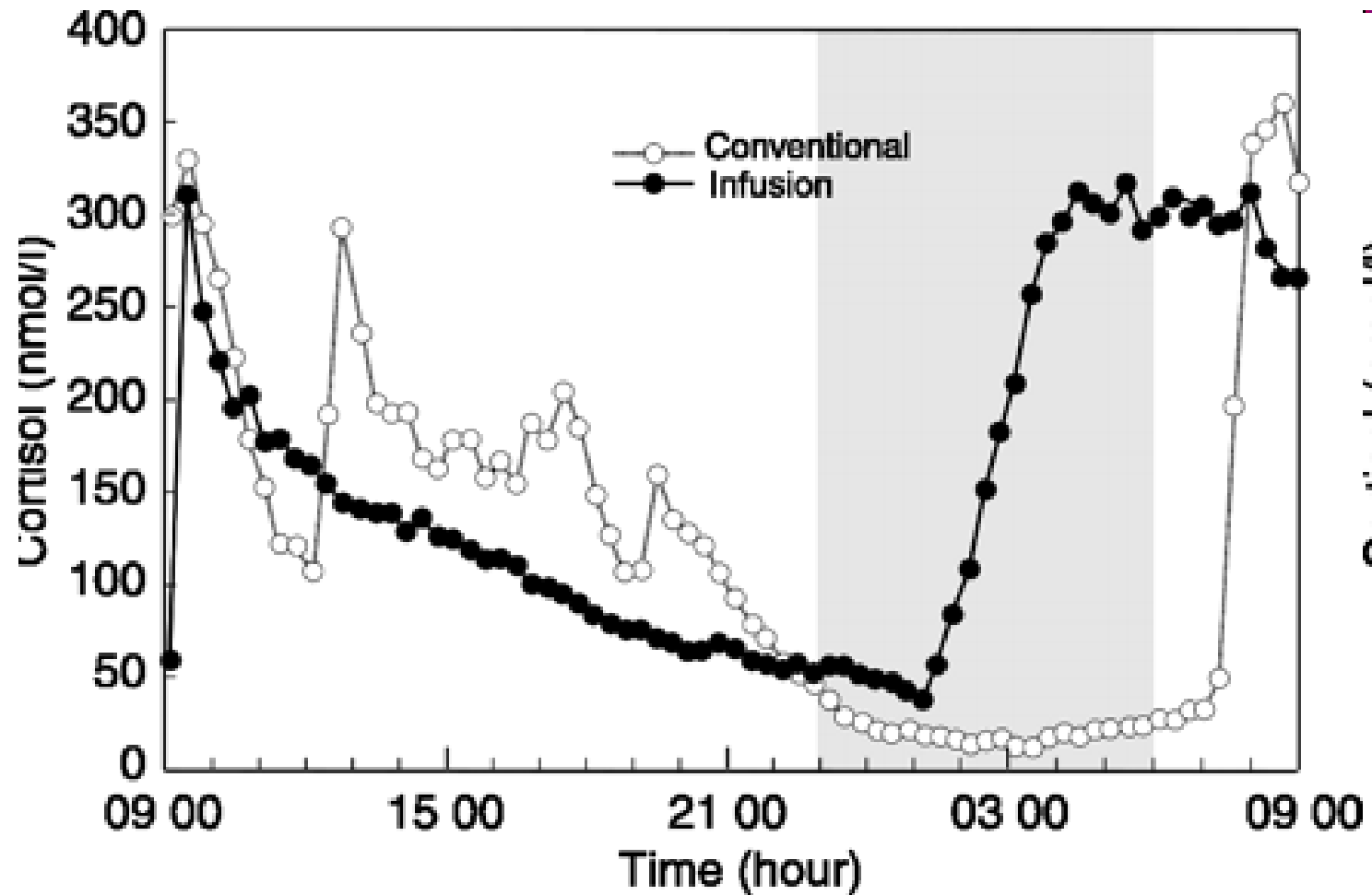
óvatos dózis csökkentés, laboratóriumi kontroll

DHEA kezelés

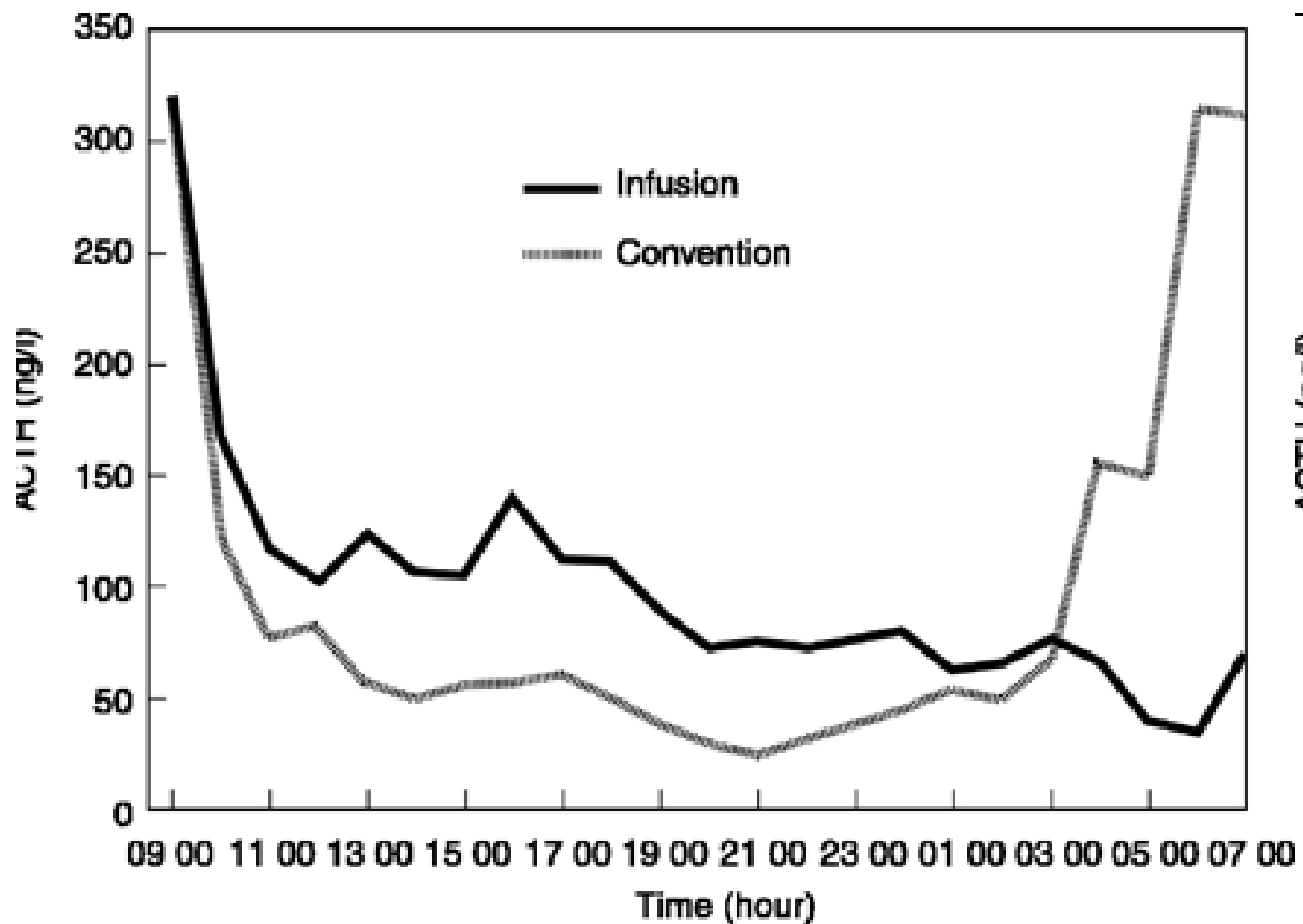
Napjainkban nem a rutin kezelés része

- további klinikai vizsgálatok szükségesek
- napi 25-50 mg adagban, nőknek, ellenőrzés mellett

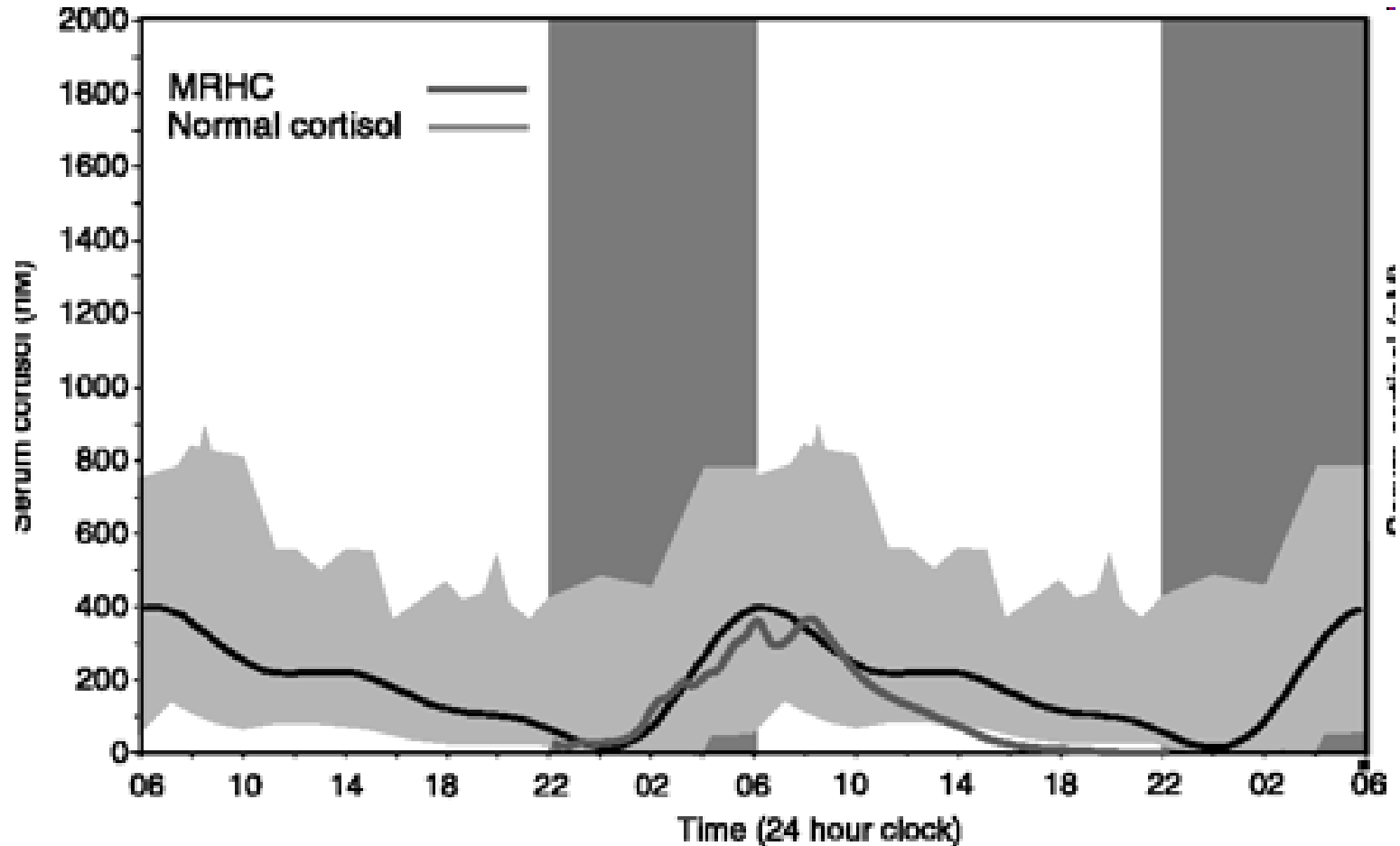
Plazma kortizol koncentráció hagyományos per os és circadián infúziós hydrocortison kezelés alatt



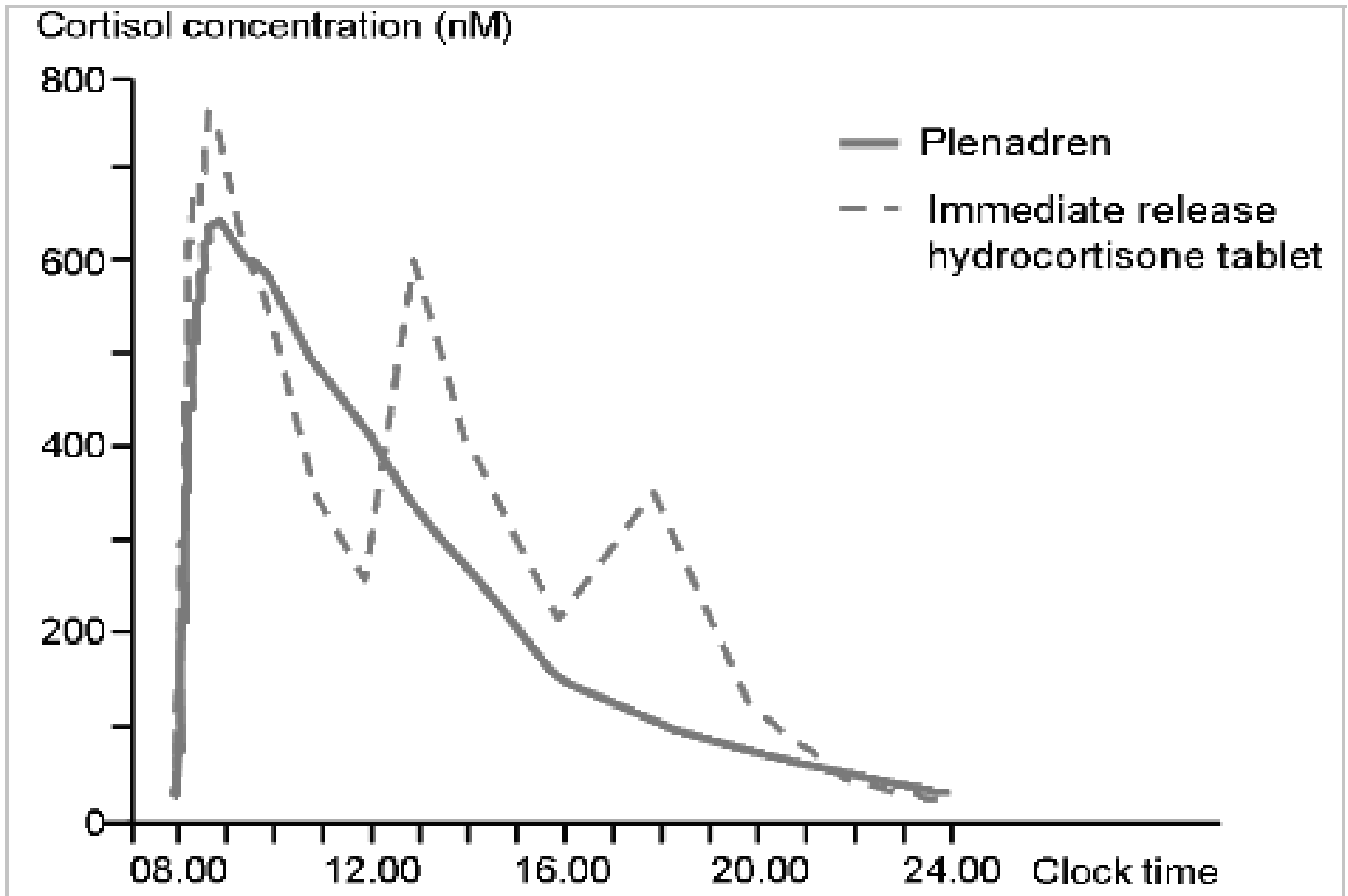
Plazma ACTH koncentráció hagyományos per os és circadián infúziós hydrocortison kezelés alatt



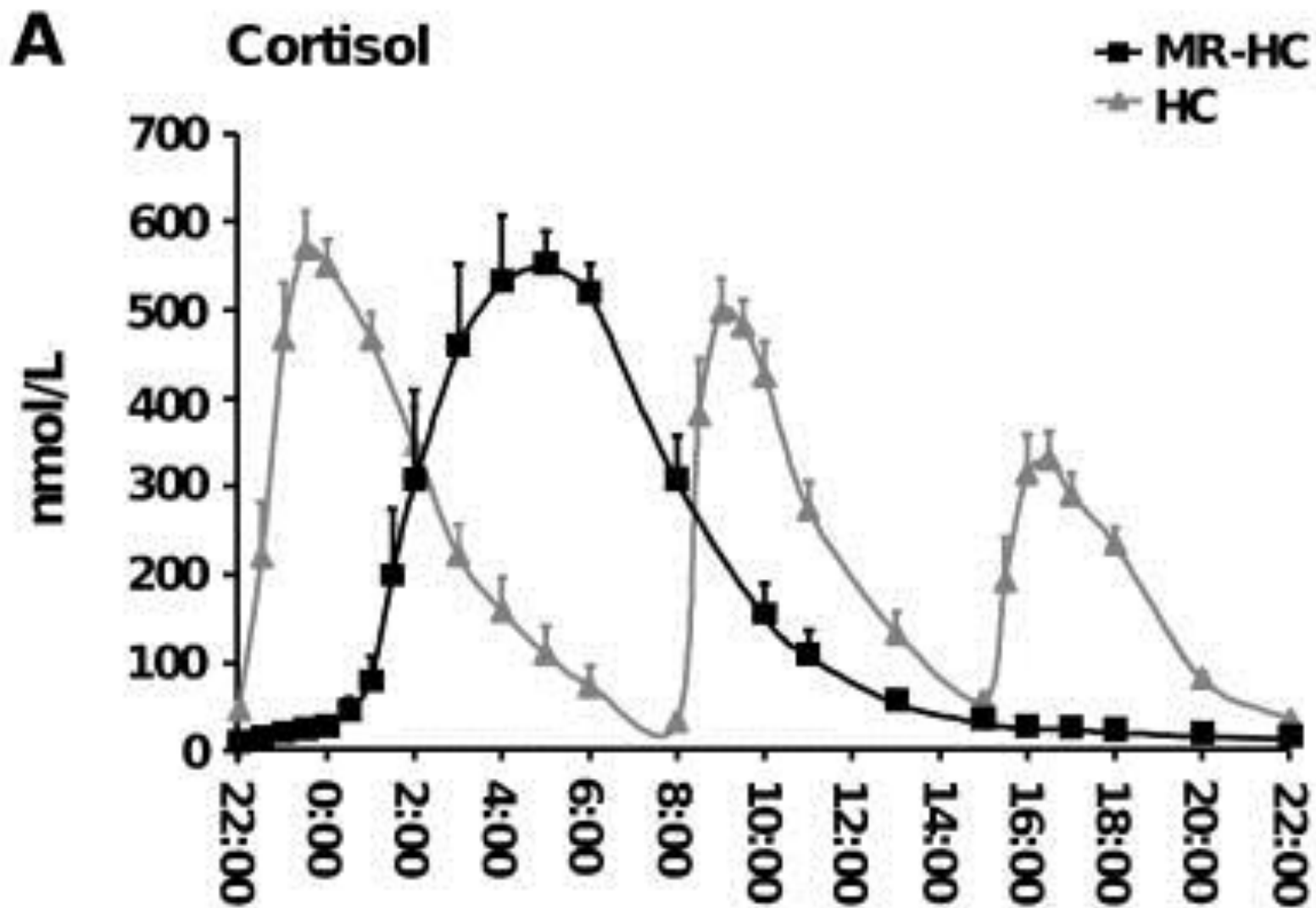
Plazma kortizol koncentráció késleltetett felszívódású per os hydrocortison kezelés alatt



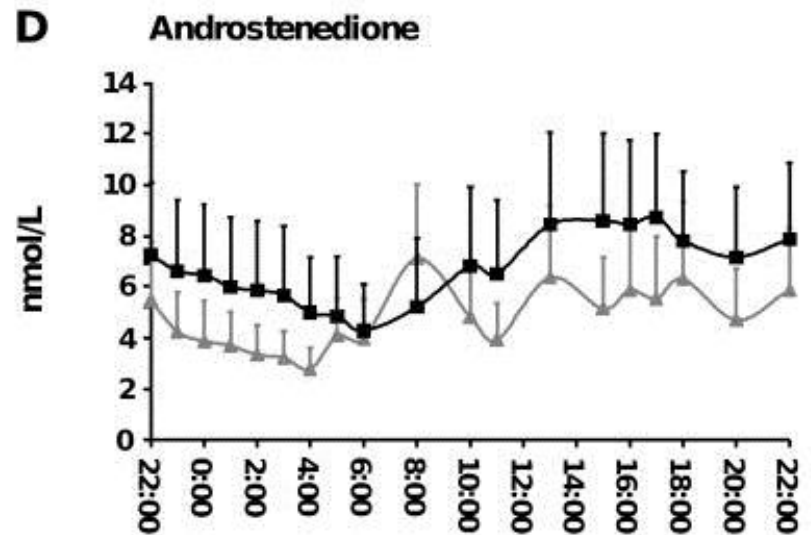
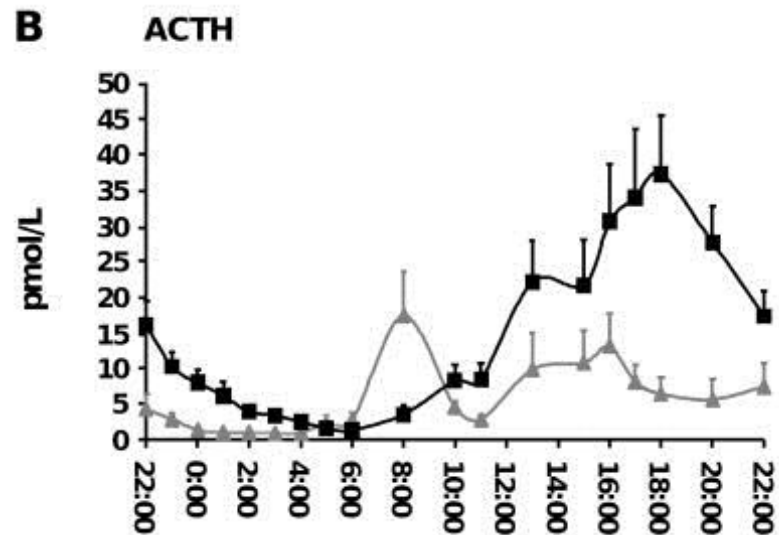
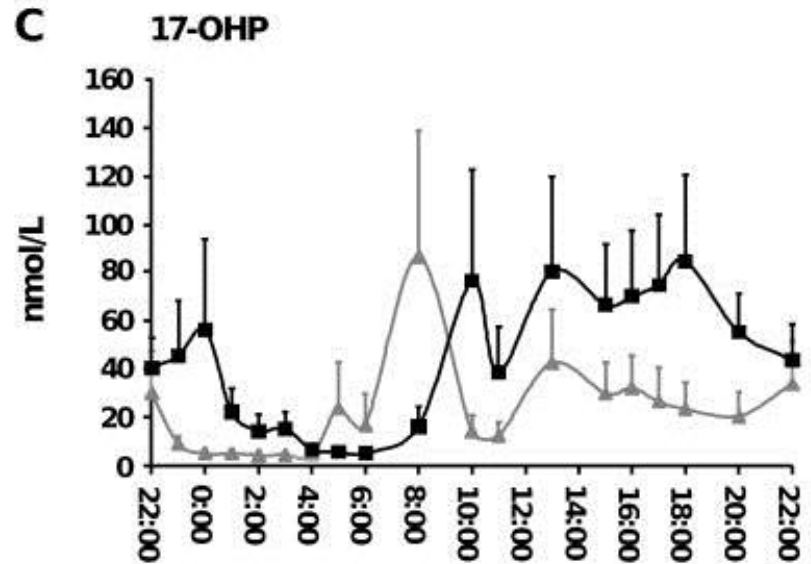
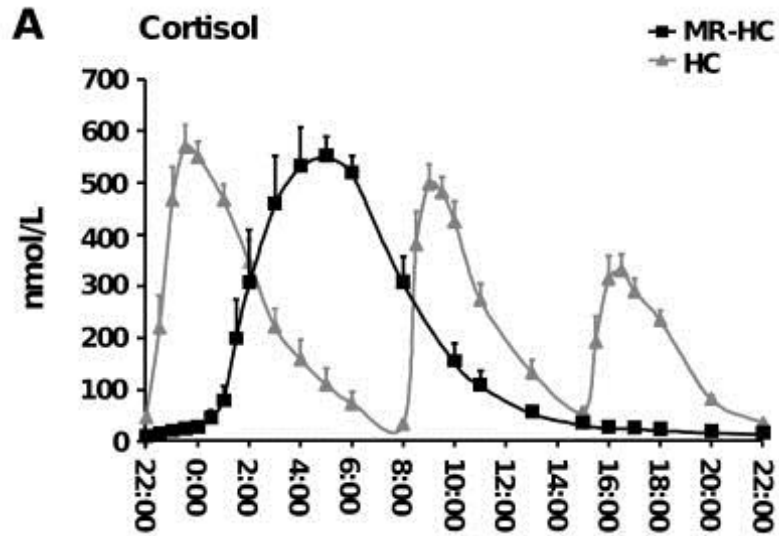
Plenadren 20 mg = Duocort



Chronocort



Chronocort adása CAH-ban



Akut mellékvesekéreg elégtelenség kezelése

LIVSVIKTIG INFORMATION OM

KORTISOL BRIST



DENNA PATIENT BEHÖVER DAGLIG
ERSÄTTNINGSBEHANDLING MED KORTISON.

Vid feber eller annan större påfrestning, t ex
operation, infektion eller större olycksfall
måste tillförseln av kortison ökas.

Vid feber över 38°C - ta dubbel dos kortison.

Vid kräkning/diarré då tabletterna ej kan
behållas - uppsök sjukvård snarast för
omedelbar tillförsel av Solu-Cortef (100 mg)
iv/im samt koksalt i dropp.

Svenska Endokrinologföreningen

IMPORTANT

MEDICAL INFO.



THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT
THERAPY WITH CORTISONE.

In case of serious illness, vomiting or
diarrhoea, hydrocortisone 100 mg iv/im
and iv saline infusion should be
administered without delay.

Swedish Endocrine Society

Name / Name

Personnummer / Date of birth



How to give an emergency injection of Solu-Cortef, the Act-o-Vial



info@addisons.org.uk
Addison's Disease Self-Help Group
PO Box 1083 Guildford, GU1 9HX



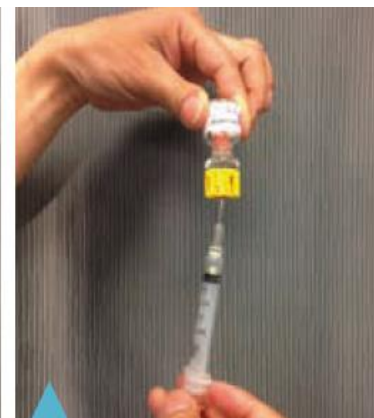
1. Lay out a safety syringe and the Act-o-Vial bottle. Peel open the end of the sterile wrapper.



2. Push the yellow plunger on the Act-o-Vial to release the water into the powder chamber. Agitate to mix thoroughly.



3. Remove the yellow cap to expose the rubber stopper on the Act-o-Vial.



4. Uncap the syringe, and insert the needle into the rubber stopper. Tip upside down to draw up the solution into the syringe.

How to give an emergency injection of Solu-Cortef, the Act-o-Vial

5. Hold the syringe up at eye level, tap the side to loosen any air bubbles, then remove any air by squeezing the plunger until a drop of liquid forms at the tip of the needle.



6. Hold the syringe like a dart over the deepest area of muscle, on your upper arm or outer thigh. It is okay to inject through clothing in an emergency.



7. Plunge it into the muscle, as far as the needle hilt. Then slowly push the plunger in fully. This may be uncomfortable as the fluid penetrates the tissue.



8. Keep your thumb on the plunger while you gently withdraw the needle. Use a (clean) tissue to softly massage the injection site, until any bleeding stops. A sterile wipe isn't necessary.



9. Once the needle is clear of your skin, take your finger off the plunger. You will hear a click as the needle springs back into the syringe. Dispose of your vial and syringe safely. Seek medical advice if you continue to feel unwell.

How to give an emergency hydrocortisone injection intramuscularly (IM) to prevent adrenal crisis

©ADSHG. Sincere thanks to Phillip Yeoh and the London Clinic, Centre for Endocrinology, for their assistance and advice with this guidance.

See www.addisons.org.uk/emergency for more information.

A hidrokortizon interakciói egyéb gyógyszerekkel

Hepaticus CYP3A4 aktivitását befolyásoló gyógyszerek

B

Hydrocortisone

Arepitant/Fosaprepitant
Troconazole
Ritonavir
Fluoxetine
Diltiazem
Cimetidine

Hydrocortisone
metabolites

↓ CYP3A4 ↑

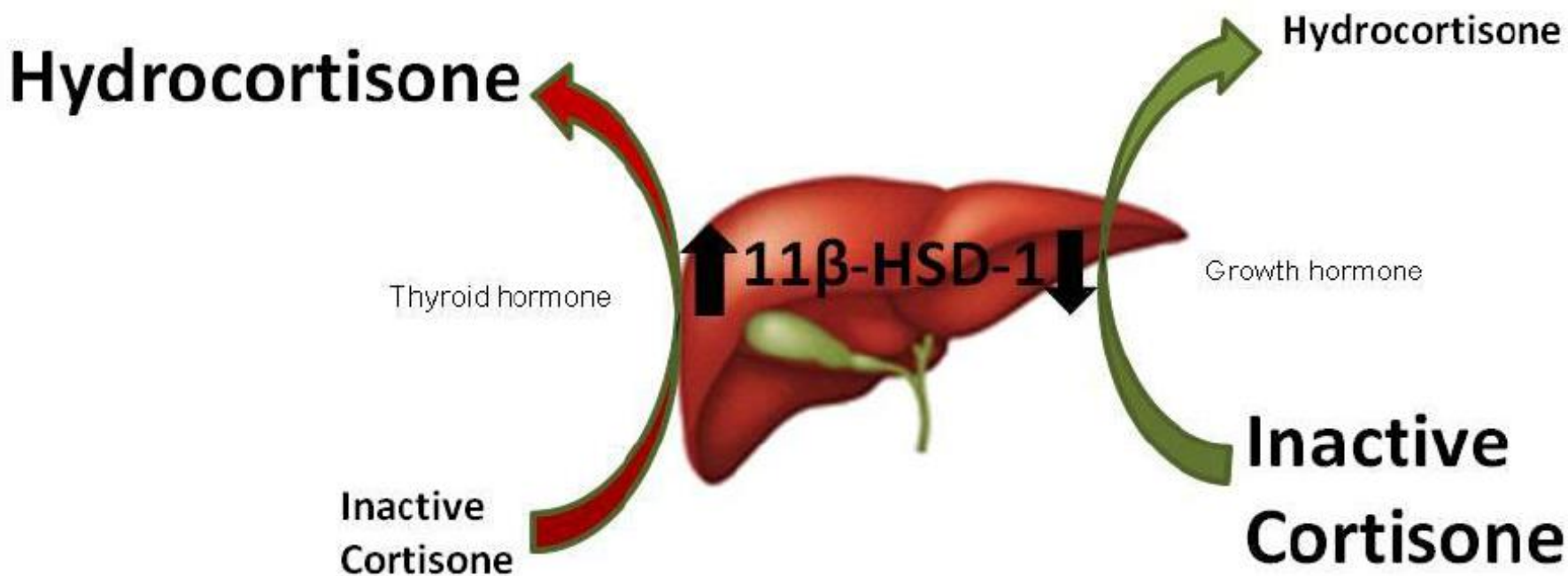
Hydrocortisone

Phenobarbital
Phenytoin/Fosphenytoin
Carbamazepine
Primidone
Rifampicin
Ethosuximid
Pioglitazon
Mitotane
Hyperthyroidism

**Hydrocortisone
metabolites**

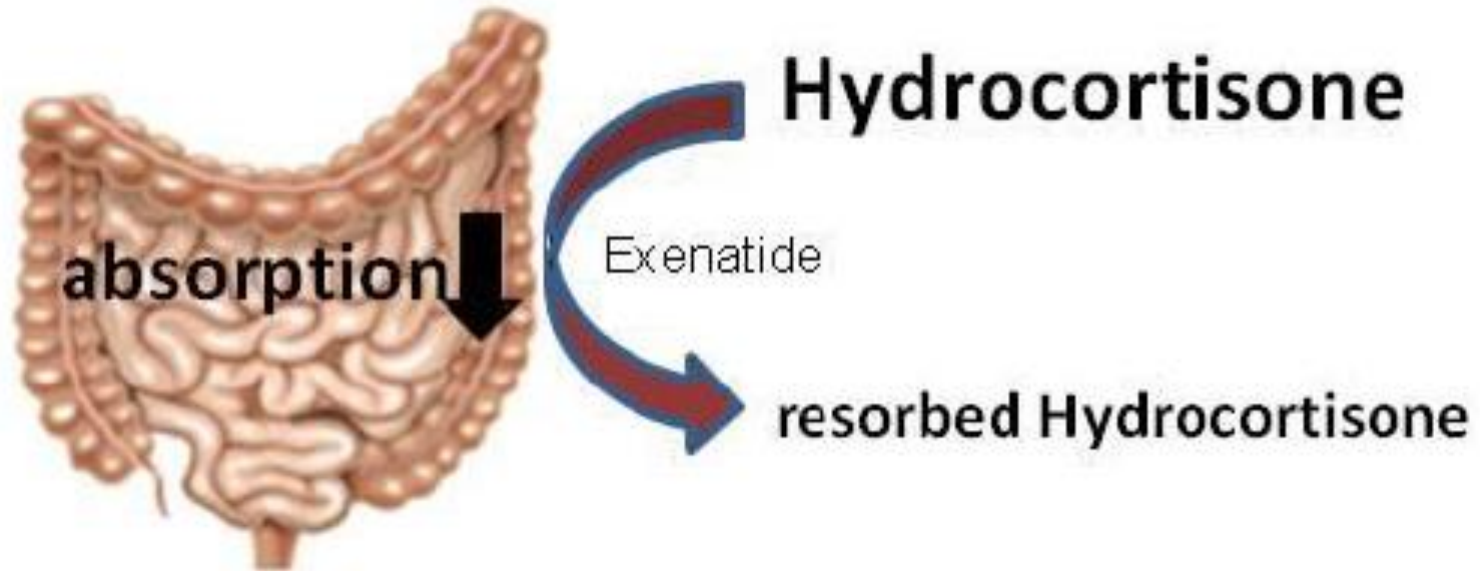
A hidrokortizon interakciói egyéb gyógyszerekkel

A máj 11β -HSD-1 aktivitását befolyásoló gyógyszerek



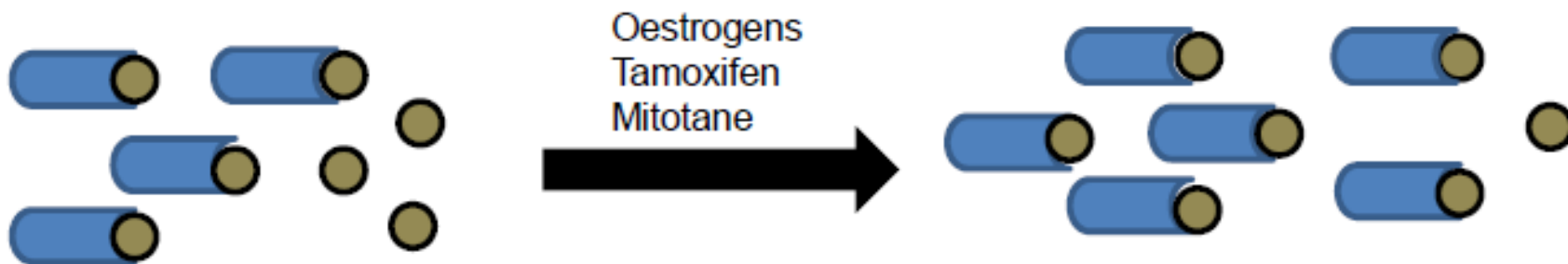
A hidrokortizon interakciói egyéb gyógyszerekkel

Az intesztinális felszívódást módosító gyógyszerek



A hidrokortizon interakciói egyéb gyógyszerekkel

CBG képződését fokozó gyógyszerek



A hidrokortizon interakciói egyéb gyógyszerekkel

Kortizol metabolizmust gyorsító gyógyszerek (CYP3A4-indukció)

Phenobarbital

Phenytoin/fosphenytoin

Carbamazepin

Primidon

Rifampin

Rifapentin

Ethosuximid

Pioglitazon

Kortizol metabolizmust gátló gyógyszerek (CYP3A4-gátlás)

Arepitant/fosaprepitant

Itraconazol

Ritonavir

Fluoxetin

Diltiazem

Cimetidin

A plazma kortizolt falsan megemelő gyógyszerek (plazma CBG növelés)

Ösztrogének

Mitotan

A leggyakrabban alkalmazott szteroid-bioszintézis gátlók

Gyógyszer	Kezdő adag	Maximális adag	Teljes napi dózis
Ketokonazol	2 x 200 mg	3 x 400 mg	1200 mg (1600 mg)
Metyrapon	4 x 250 mg	4 x 1500 mg	6000 mg
Mitotan	3 x 500 mg	3 x 3000 mg	9000 mg
Etomidat	0,03 mg/kg iv bolusban majd 0,1 mg/kg·h inf.	0,3 mg/kg·h	

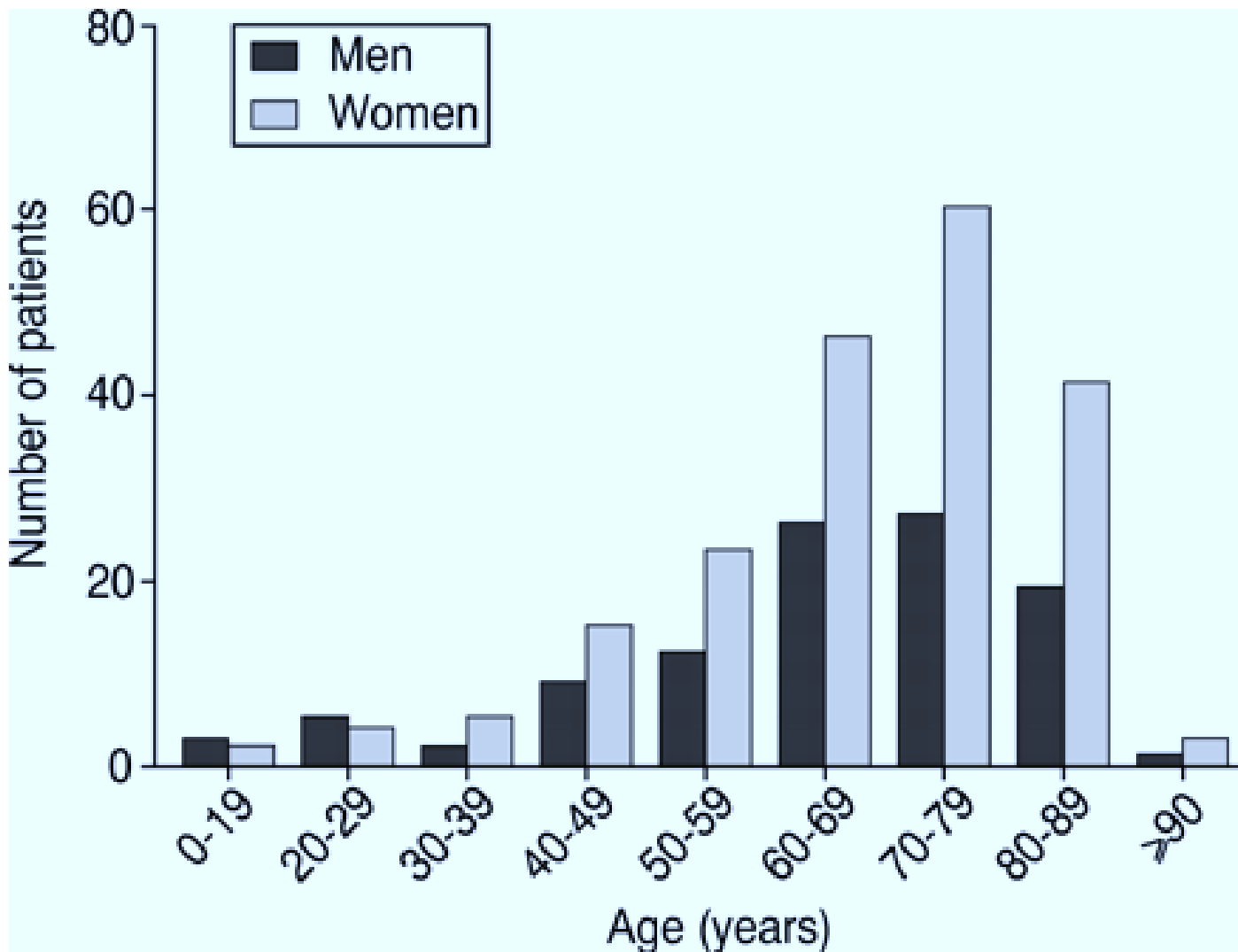
Krónikus glükokortikoid kezelés leépítése

A krónikus glükokortikoid-kezelés epidemiológiája

Egyesült Királyság, General Practice Research Database, 1994-

- A lakosság 0,9%-a szed GC-t
- 55 év feletti nők 1,5%-a, a még idősebbek 4,6%-a szed GC-t

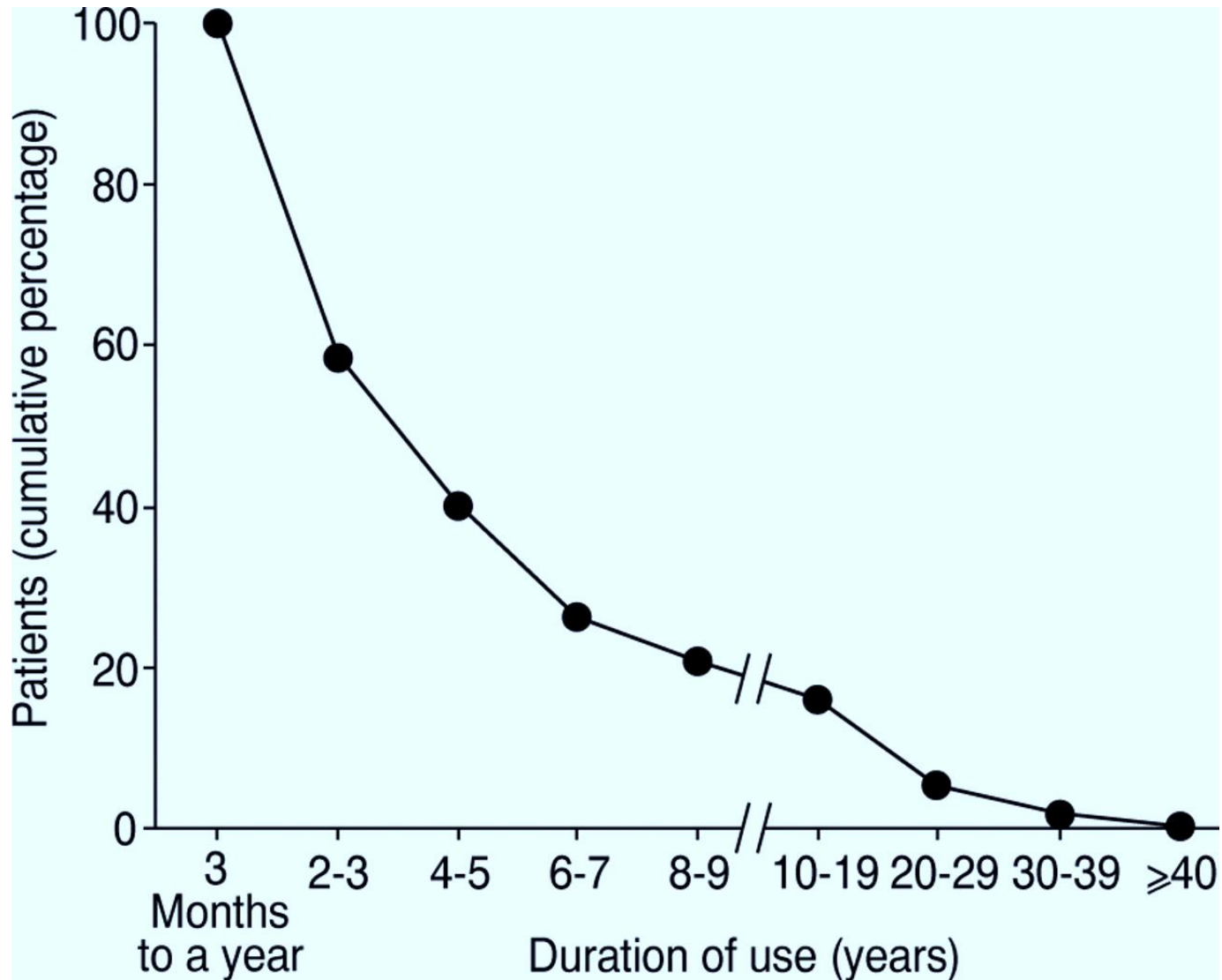
A per os glükokortikoid kezelésben részesülők életkori megoszlása



A per os glükokortikoid kezelés leggyakoribb okai

rheumatoid arthritis	23%
polymyalgia rheumatica	22%
asthma bronchiale/COPD	19%

A per os glükokortikoid kezelés időtartama



Krónikus glükokortikoid kezelés leépítésének indikációi

- Ha a maximális terápiás hatást/előnyt elértük
- Ha megfelelő dózisú és időtartamú kezelésre nincs terápiás válasz
- Ha súlyos és gyógyszeres kezeléssel nem uralható mellékhatások jelentkeznek
- Szteroid pszichózis, ha antipszichotikumra nem reagál
- Herpesvirus-indukált cornea-fekély

Krónikus glükokortikoid kezelés leépítése

Hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szuppressziója valószínű

- Legalább 3 héten át 20 mg/napnál nagyobb prednisolon dózis
- Néhány héten át este 5 mg/napnál nagyobb prednisolon dózis
- Cushingoid küllem

Teendő

- tesztelés szükségtelen
- betegoktatás
- készenléti injekció biztosítása

Krónikus glükokortikoid kezelés leépítése

Hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szuppressziója valószínűtlen

- Három hétnél rövidebb idejű GC kezelés, dózistól függetlenül
- Másodnaponta < 10 mg prednisolonnal kezelték

Teendő

- tesztelés szükségtelen
- szteroid-leépítés a betegségtől függően, akár azonnal

Krónikus glükokortikoid kezelés leépítése

Hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely tesztelése javasolt

- prednisolon adag < 5 mg/nap
- nem az alapbetegségre jellemző tünetek
- veszélyhelyzetben (nagy sebészeti beavatkozás, stb).

Teendő:

- ACTH-teszt

Köszönöm a figyelmet!