

Glukokortikoide richtig ausschleichen: warum, wann und wie?

Vojtech Pavlicek

Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münstlingen

Quintessenz

- Eine Steroid-Dauertherapie ist die häufigste Ursache für eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz.
- Die Nebennierenrinden-Insuffizienz ist reversibel, es kann aber bis zu einem Jahr dauern, bis sie sich erholt.
- Ob sich eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz entwickelt, ist abhängig von der Dosis und der Dauer der Steroidtherapie. Für den einzelnen Patienten lässt sich aber keine Vorhersage treffen.
- Bei zu raschem Absetzen kann eine Addisonkrise mit Kreislaufkollaps oder ein Steroidentzugssyndrom auftreten, oder die Krankheit, wegen der die Steroidtherapie begonnen wurde, kann wieder aufflammen.
- Bei Patienten, die Symptome einer Nebennierenrinden-Insuffizienz oder eines Steroidentzugssyndroms entwickeln, muss die Steroidtherapie empirisch, langsam und teilweise über Monate ausgeschlichen werden.

Die erstmalige therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden im Jahr 1948 bei einer Patientin mit schwerer rheumatoider Arthritis führte zu einer dramatischen klinischen Verbesserung. Kurz darauf wurden aber auch die potentiellen Nebenwirkungen einer Therapie mit exogenen Glukokortikoiden offensichtlich [1].

Wegen ihrer potenten antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung werden Steroidtherapien heute bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und inflammatorischen Erkrankungen des Respirationstrakts, bei rheumatologischen Erkrankungen, Vasculitiden, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Autoimmunhepatitiden, Lupus-Nephritis und bei Organtransplantationen, aber auch bei neoplastischen Erkrankungen eingesetzt. Wegen der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung hat eine Therapie mit exogenen Steroiden einen klaren und eindeutigen therapeutischen Nutzen.

Wann und warum sollen Glukokortikoide ausgeschlichen werden?

Die Häufigkeit eines übermässigen Gebrauchs von Steroiden, insbesondere bei Patienten mit rheumatologischen oder respiratorischen Erkrankungen, nimmt deutlich zu. Mittlerweile ist bis zu 1% der Bevölkerung unter einer Steroid-Dauertherapie, bei den über 70-Jährigen sind es bis zu 2,5% [2, 3]. Wegen des bekannten euphorisierenden Effekts und möglicher psychologischer

Abhängigkeit (Steroidentzugssyndrom) führt eine Glukokortikoid-Therapie oft dazu, dass sich Patienten subjektiv wesentlich besser fühlen, ohne dass die Therapie einen objektivierbaren Effekt auf die zugrundeliegende Erkrankung hat.

Ein länger anhaltender Steroidexzess führt zu Langzeitnebenwirkungen im Sinne eines iatrogenen Cushingssyndroms mit Gewichtszunahme und zentraler Adipositas, Hautveränderungen (Pergamenthaut), Muskelschwäche, Zyklusstörungen und Hirsutismus bei Frauen, Osteoporose und Frakturen, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie [4], aber auch zu Glaukom, Katarakt und psychiatrischen Erkrankungen. Daher sollte die Entscheidung, welche Patienten für wie lange, wie häufig und mit welchen Steroiddosen behandelt werden, sehr genau und abhängig von der zugrundeliegenden Krankheit abgewogen werden.

Wegen dieser Nebenwirkungen, die letztlich zu einer Zunahme der kardiovaskulären Morbidität führen, sollte die Glukokortikoiddosis nach Massgabe der Grundkrankheit möglichst schnell auf die tiefste noch wirksame Dosis reduziert werden. Ausserdem sollte die Steroidtherapie so bald als möglich und in bestimmten Situationen sofort gestoppt werden (Tab. 1 [↩](#)).

Probleme bei der Dosisreduktion und beim Ausschleichen

Das abrupte oder zu rasche Beenden einer länger dauernden Steroid-Therapie mit supraphysiologischen Dosen kann allerdings zu folgenden drei klinisch relevanten Problemen führen:

- Die der Steroid-Therapie zugrundeliegende Krankheit kann wieder aufflammen.
- Ein Steroidentzugssyndrom kann auftreten. Dieses wurde erstmals 1960 beschrieben [5]. Die Patienten entwickeln nach Beenden oder Dosisreduktion der Steroid-Therapie Symptome wie bei einer Nebennierenrinden-Insuffizienz mit Schwäche, Müdigkeit, Übelkeit und Arthralgien, obwohl die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse) normal ist. Die Symptome können auch bei Dosisreduktion einer Steroid-Dauertherapie auftreten, wenn die Patienten noch supraphysiologische Steroiddosen erhalten [6].
- Eine länger dauernde Therapie mit synthetischen Steroiden führt über einen negativen Feedbackmechanismus zu einer Suppression der HHNR-Achse, und ein abruptes Absetzen kann zu einer Nebennierenrinden-Insuffizienz mit Schwäche, Müdigkeit,



Vojtech Pavlicek

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Indikationen für Reduktion oder Stopp einer Glukokortikoid-Therapie.

Indikationen für die Reduktion oder den Stopp
– Maximaler therapeutischer Nutzen erreicht
– Ungenügender therapeutischer Nutzen bei adäquatem Therapieversuch
– Ernsthaftes oder nicht kontrollierbare Nebenwirkungen wie schwere lumbale Osteoporose oder arterielle Hypertonie
Indikationen für einen sofortigen Stopp
– Therapieresistente steroidinduzierte Psychose
– Herpesvirus-induzierte Ulzeration der Kornea

Appetitlosigkeit, abdominalen Schmerzen, orthostatische Hypotension, Arthralgien oder gar einer Addisonkrise mit Kreislaufkollaps führen (Tab. 2 [↔]) [7].

Ursache der Nebennierenrinden-Insuffizienz

Eine Steroid-Dauertherapie ist die häufigste Ursache für eine Nebennierenrinden-Insuffizienz [8]. Das Ausmass der Suppression ist abhängig von der Dauer und der Dosis der Steroid-Dauertherapie. Schon nach kurzer Therapiedauer mit 25 mg Prednison täglich (5–30 Tage) kann bei 45% der Patienten eine pathologische Antwort im 1- μ g-Synacthentest objektiviert werden [9]. Im Allgemeinen kommt es aber bei Patienten, die weniger als drei Wochen unter einer Steroid-Therapie waren, zu keiner klinisch relevanten Suppression der HHNR-Achse, und die Steroide können abgesetzt werden, ohne dass Symptome einer Nebennierenrinden-Insuffizienz auftreten [10].

Tabelle 2

Addison-Krise.

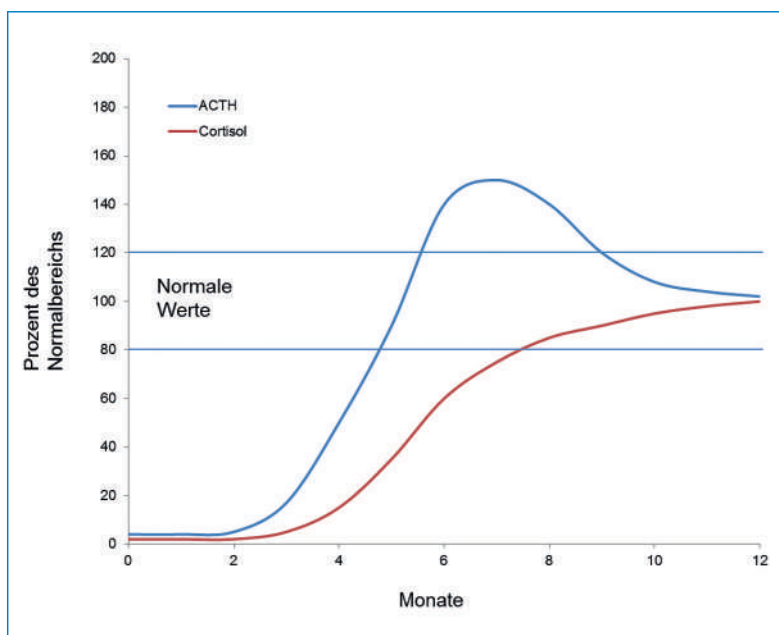
Klinisches Bild
– Schwindel
– Hypotonie bis Schock
– Übelkeit, Erbrechen
– Durchfall, Bauchschmerzen
– Exsikkose
– Schwäche, Adynamie
– Verwirrung
– Somnolenz bis Koma
– Lebensbedrohliche hypotensive Krise
Unbehandelt immer letal

Zu einer sicheren und unvermeidbaren Suppression der HHNR-Achse kommt es, wenn Patienten über längere Zeit mit einer Prednisolon-Äquivalenzdosis von mehr als 15 mg/Tag behandelt werden [11]. Bei Tagesdosen von 5–15 mg Prednisolon Äquivalenzdosis ist das Auftreten einer posttherapeutischen Nebennierenrinden-Insuffizienz variabel. Eine Tagesdosis von 5 mg Prednisolon oder weniger führt zu keiner klinisch relevanten Nebennierenrinden-Insuffizienz, auch wenn die Ergebnisse im Hypoglykämie-Stresstest oder im Synacthentest nicht immer normal sind [12]. Auch potente inhalative Steroide wie Beclamethason oder Fluticason können zu einer Suppression der HHNR-Achse führen [13, 14].

Bei der Suppression der HHNR-Achse, die durch eine Steroid-Dauertherapie verursacht wird, handelt es sich um eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz. Zunächst werden das Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) und das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) supprimiert, dann kommt es zu einer Atrophie der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde. Es kann mehr als neun Monate dauern, bis sich die Funktion der Nebennierenrinde wieder erholt. Zunächst erholt sich das CRH, nach einigen Wochen beginnt das ACTH zu steigen. Das ACTH ist vorübergehend auf supraphysiologische Werte erhöht, bis sich die adrenale Steroid-Biosynthese in der *Zona fasciculata* wieder normalisiert (Abb. 1 [📷]) [15,16].

Lässt sich voraussagen, ob sich eine Insuffizienz der HHNR-Achse entwickelt?

Es gibt Risikofaktoren, die das Auftreten einer Insuffizienz der HHNR-Achse begünstigen. Je höher die Dosis und je länger die Therapiedauer mit Glukokortikoiden ist, umso höher ist das Risiko für eine Nebennierenrinden-Insuffizienz [17]. Ebenso wird das Risiko erhöht, wenn Patienten synthetische Glukokortikoide in therapeutischen Dosen morgens und abends einnehmen, denn durch die abendliche Einnahme wird die ACTH-Sekretion stärker supprimiert. Das Gleiche gilt für synthetische Glukokortikoide mit langer Halbwertszeit [18]. Synthetische Glukokortikoide wie Prednison und Dexamethason

**Abbildung 1**


Erholung der HHNR-Achse bei Patienten nach einer Steroid-Dauertherapie. Die ACTH-Sekretion erholt sich mehrere Wochen vor der Kortisolsekretion. Das Tempo der Erholung ist abhängig von der Dauer und Dosis der vorausgegangenen Steroid-Dauertherapie (schematische Darstellung der Daten aus [15]; Abbildung adaptiert nach [23]).

Tabelle 3

Glukokortikoidpräparate für den systemischen Gebrauch.

Name	Halbwertszeit	Relative antiinflammatorische Potenz	Physiologische Substitutionsdosis für Erwachsene
Hydrokortison (Kortisol)	8–12 h	1	20 mg/d
Prednison		4	5 mg/d
Prednisolon	18–36 h	4	5 mg/d
Mythylprednisolon		5	4 mg/d
Triamcinolon		5	4 mg/d
Dexamethason	36–54 h	25–50	0,5 mg/d


Adaptiert nach A. S. Krasner [18].

haben den Vorteil, dass sie bei supraphysiologischen Dosen zu wesentlich weniger Natriumretention führen und eine wesentlich stärkere antiinflammatorische Wirkung haben als Hydrocortison; sie hemmen die HHNR-Achse aber auch stärker (Tab. 3 ). Wegen der grossen interindividuellen Unterschiede der Wirkung von synthetischen Glukokortikoiden lässt sich aber nicht vorhersagen, wie stark die HHNR-Achse beim einzelnen Patienten gehemmt wird.

Alle Patienten, die über längere Zeit mit Glukokortikoiden in pharmakologischen Dosen behandelt wurden, sollten nach Erreichen einer physiologischen Steroiddosis (entsprechend einer Äquivalenzdosis von 5 mg Prednison/Tag) oder nach Absetzen der Steroid-Therapie so behandelt werden wie Patienten mit einem ACTH-Mangel, der zu einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz führt. Ohne Substitutionstherapie können die Patienten Symptome der Nebennierenrindeninsuffizienz entwickeln [19]. Insbesondere in Stresssituationen (Infektionen, Operationen etc.) muss eine Substitutionstherapie begonnen oder die Substitutionsdosis gesteigert und gegebenenfalls intravenös verabreicht werden.

Wie ausschleichen?

Um Symptome einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden, sollten die Steroide vorsichtig über mehrere Monate ausgeschlichen werden, wenn es die Grundkrankheit zulässt [17]. Ärzte sind häufig unsicher, wie schnell und sicher die Glukokortikoiddosis reduziert werden kann. Darüber, wie dabei am besten vorgegangen werden soll und über welche Zeit die Glukokortikoide ausgeschlichen werden sollen, gibt es allerdings keine klare Evidenz. In einem Review von 2002 fand sich kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen lange dauernden Ausschleichschemen von Glukokortikoiden bezüglich des Auftretens einer Nebennierenrinden-Insuffizienz, des Auftretens eines Steroidentzugssyndroms oder des erneuten Aufflammens der Grundkrankheit [20]. In diesem Review wurden Studien analysiert, in denen Glukokortikoide über 7–21 Wochen ausgeschlichen wurden.

Die Dosisreduktion der Glukokortikoide und das Ausschleichen müssen empirisch erfolgen (Abb. 2 ). Das Ziel ist zu verhindern, dass die Grundkrankheit wieder

aufflammt und dass es nicht zu einer Nebennierenrinden-Insuffizienz kommt.

In der ersten Phase können die Glukokortikoide je nach Grundkrankheit über mehrere Wochen von einer supraphysiologischen Dosis auf eine physiologische Dosis entsprechend 5 mg Prednison/Tag reduziert werden. Bei einer Äquivalenzdosis von mehr als 40 mg Prednison pro Tag kann die Dosis alle 1–2 Wochen um 5–10 mg reduziert werden, danach um 5 mg alle 1–2 Wochen. Bei einer Dosis unter 20 mg um 2,5 mg alle 2–4 Wochen bis zum Erreichen der physiologischen Substitutionsdosis. Während dieser Phase besteht kein Risiko für eine Nebennierenrinden-Insuffizienz. Anschliessend wird die Dosis alle 2–4 Wochen um 1 mg reduziert, je nach Wohlbefinden des Patienten.

Alternativ kann der Patient nach Erreichen einer Äquivalenzdosis von 5 mg Prednison/Tag auf Hydrokortison 15 mg morgens und 5 mg nachmittags umgestellt werden. Hydrokortison hat eine kürzere Halbwertszeit als Prednison, was günstiger ist für die Erholung der HHNR-Achse. Die Dosis kann dann wöchentlich um 2,5 mg reduziert werden, bis der Patient nur noch 10 mg Hydrokortison morgens einnimmt.

Weder Hydrokortison noch Prednison sollte abends bzw. nachts eingenommen werden, weil dadurch die Erholung der HHNR-Achse verzögert wird. Die Einnahme der Substitutionsdosis jeden zweiten Tag beschleunigt die Erholung der HHNR-Achse nicht [21]. Wenn die Substitutionsdosis von 10 mg Hydrokortison/Tag erreicht wurde, kann die HHNR-Achse getestet werden (Abb. 2).

Ein Kortisolwert von >500 nmol/l, der 24 Stunden nach der Einnahme der letzten Substitutionsdosis morgens um 8 Uhr abgenommen wurde, schliesst eine klinisch relevante Nebennierenrinden-Insuffizienz aus, so dass die Substitutionstherapie beendet werden kann [8].

Ein morgens um 8 Uhr abgenommenes Kortisol von <100 nmol/l bestätigt die Persistenz einer insuffizienten HHNR-Achse, und die Substitutionstherapie muss weitergeführt werden. Eine erneute Evaluation der HHNR-Achse kann nach 4–6 Wochen durchgeführt werden. Wenn der morgens abgenommene Kortisolwert zwischen 100 und 500 nmol/l liegt, kann eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz nicht ausgeschlossen werden, und die HHNR-Achse sollte getestet werden.

Als Goldstandard gilt der Hypoglykämie-Stresstest. Ein

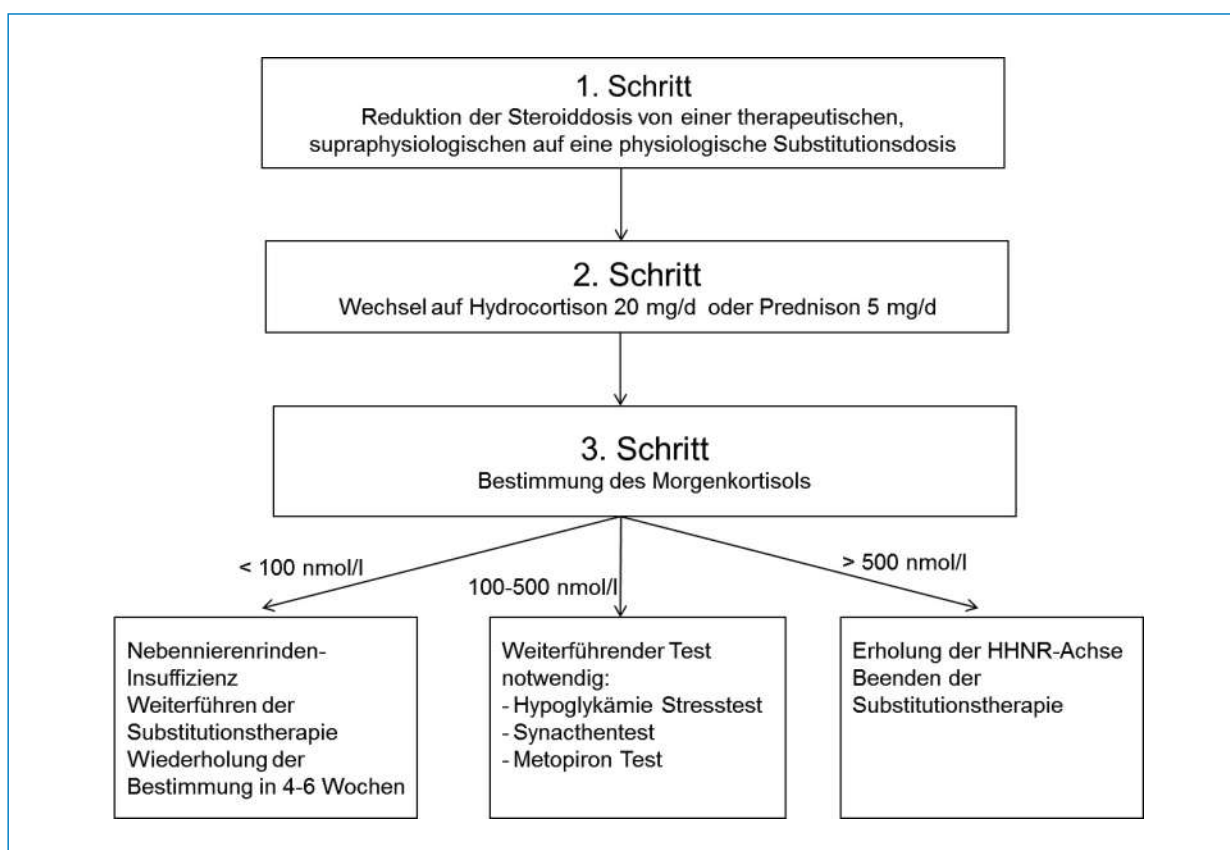


Abbildung 2

Möglicher Algorithmus zum Ausschleichen einer Steroid-Dauertherapie. Physiologische Glukokortikoid-Substitutionsdosen entsprechen einer Äquivalenzdosis von 20 mg Hydrokortison pro Tag oder 5 mg Prednison pro Tag (adaptiert nach [17]).

Anstieg des Kortisols >500 nmol/l schliesst eine klinisch relevante Insuffizienz der HHNR-Achse aus [22]. Dieser Test ist allerdings belastend für die Patienten. Ich bevorzuge deshalb den Synacthentest. Ein Anstieg des Kortisols >500 nmol/l 30 oder 60 Minuten nach 250 µg Synacthen intravenös schliesst eine klinisch relevante Insuffizienz ebenfalls mit grosser Wahrscheinlichkeit aus [22]. Dieser Test wird von den Patienten gut toleriert und kann im ambulanten Setting problemlos durchgeführt werden. Gegenüber dem Metopiron-Test bin ich skeptisch. Er kann ebenfalls ambulant durchgeführt werden, allerdings kann er eine Addisonkrise auslösen [22].

Vorschlag zur Anpassung der Substitutionsdosis in Stresssituationen

- *Fieber*: bei >37 Grad Dosis verdoppeln; bei >38 Grad Dosis verdreifachen; bei >39 Grad Dosis vervierfachen.
- *Anstrengende Abendveranstaltungen*: zusätzlich 5–10 mg Hydrokortison abends.
- *Zu erwartende Anstrengungen (Bergwanderung, Skitour etc.)*: morgendliche und eventuell nachmittägliche Dosis verdoppeln.

- *Perioperativ*: Solu Cortef 200 mg i.v./24 h oder 50 mg i.v. als Bolus 6-stündlich.
- *Notfallsituationen (Unfall, Schock, hohes Fieber, Krämpfe)*: Solu Cortef 100 mg i.v. oder i.m. als Bolus, dann 200 mg i.v./24 h oder 50 mg i.v. als Bolus 6-stündlich. Dann Dosisreduktion je nach Klinik.

Eine Addisonkrise ist selten, unbehandelt aber immer letal, deshalb bei Verdacht immer sofort behandeln und nicht das Labor abwarten.

Danksagung

Für die kritische Durchsicht und konstruktiven Anregungen danke ich sehr herzlich Dr. med. Jürgen Fehrenbach, Facharzt FMH für Innere Medizin, Kreuzlingen.

Korrespondenz:

Dr. med. Vojtech Pavlicek
Leitender Arzt
Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
Medizinische Klinik
Kantonsspital Münsterlingen
CH-8596 Münsterlingen
[vojtech.pavlicek\[at\]stgag.ch](mailto:vojtech.pavlicek[at]stgag.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.