

---

**SUBSTITUTIE VAN BIJNIE-  
SCHORSHORMONEN IS VAN  
LEVENSBELANG**

# Syndroom van Cushing: nieuwe medicatie op komst

Is chirurgie niet mogelijk bij bijnierziekten met een overproductie van bijnierhormonen, dan biedt medicatie uitkomst. Endocrinoloog Richard Feelders vertelt over de verschillende opties en de laatste ontwikkelingen. Voor patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie ziet hij een taak voor de apotheek: "Ga na of ze weten wat te doen in stresssituaties."

Geen hydrocortisontabletten meer en een huisarts die op vakantie is. Met dit probleem klopt een 80-jarige man met een hypofyseadenoom aan bij zijn apotheek. Maar die verstrekt geen geneesmiddelen zonder recept. De volgende dag komt hij terug met een recept van een waarnemend huisarts. Dan blijken de hydrocortisontabletten niet voorradig. De assistent bestelt deze en vraagt hem een dag later terug te komen. Maar dat redt hij niet. De volgende dag collabeert hij, doordat hij twee dagen geen hydrocortison heeft ingenomen. Met een levensbedreigende addisoncrisis wordt hij opgenomen in het ziekenhuis.

Endocrinoloog dr. Richard Feelders, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, illustreert met deze casus dat "substitutie van bijnierschors hormonen van levensbelang is bij patiënten die daarvan afhankelijk zijn." Substitutie van een glucocorticoïde, zoals hydrocortison, vormt de basis van de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie.

Bij de primaire vorm ofwel de ziekte van Addison, waaraan vermoedelijk ongeveer 1750 tot 2000 mensen in Nederland lijden [1], zijn alle functies van de bijnier uitgevalen en is ook substitutie van het mineralocorticoïde fludrocortison noodzakelijk.

"Bij vrouwen voegen we doorgaans nog het androgeen dehydroepiandrosteron (DHEA, prasteron) toe. Dit is nog enigszins controversieel aangezien sommige onderzoeken wel

en andere geen verbetering van kwaliteit van leven aantonen", aldus Feelders.

## Tekort aan cortisol

Bij secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, die ontstaat door een aandoening van de hypofyse, is alleen sprake van een tekort aan cortisol en volstaat substitutie met hydrocortison. De aldosteronproductie blijft op peil omdat deze niet door de hypofyse wordt gereguleerd.

"We streven ernaar om het endogene cortisoldagritme zo goed mogelijk na te bootsen gedurende de dag. Daarom is de eerste gift hydrocortison altijd hoger dan die van de middag en avond (bijvoorbeeld 10, 5, 5 mg). Plenadren – een nieuw hydrocortisonbevattend preparaat met geregleerde afgifte – zou de fysiologische spiegels beter nabootsen. Zo bleek uit een kleine crossover-studie dat de kwaliteit van leven toenam en de bloeddruk beter te reguleren was [2].

## Feelders: Hypofysecentrum Rotterdam

Dr. Richard Feelders leidt het Hypofysecentrum Rotterdam (HCR), een samenwerkingsverband tussen de afdelingen endocrinologie, neurochirurgie, KNO, radiotherapie en oogheelkunde van het Erasmus Medisch Centrum. Daar is hij momenteel werkzaam als internist-endocrinoloog en betrokken bij wetenschappelijk onderzoek naar de pathofysiologie en behandeling van (niet-)functionele hypofyse-adenomen, bijnier- en neuro-endocriene tumoren.

Auteur **Cindy Reinders**

11

## LCI699 HEEFT TE WEINIG EF- FECT BIJ CONN, MOGELIJK MEER BIJ CUSHING

Een grotere studie loopt nu”, vertelt Feelders. Maar voorschrijven van Plenadren is niet eenvoudig. Vooraf is toestemming nodig van de zorgverzekeraar, omdat het duurder is dan de ‘gewone’ hydrocortisontabletten. En apothekers moeten het via een apart kanaal (zie farmanco) bestellen.

“In stresssituaties zoals bij koorts of een tandheelkundige ingreep adviseren we om de dosering hydrocortison te verdubbelen omdat de standaarddosering dan onvoldoende is. Dreigt een verminderde opname door braken of diarree, of tijdens een operatie, dan moet toediening via een pomp of injectie plaatsvinden. Anders lopen patiënten het risico op een addisoncrisis die levensbedreigend kan zijn. In het ziekenhuis krijgen patiënten instructies over stressschema’s, maar navragen of patiënten daadwerkelijk weten wat ze moeten doen in een stresssituatie lijkt mij een geschikte taak voor de apotheek”, aldus Feelders.

### Overproductie

Bij bijnierziekten met een overproductie aan bijnierhormonen is chirurgie eerste keus wanneer één bijnier is aangedaan, zegt Feelders.

Bij primair hyperaldosteronisme zorgt een adenoom (de ziekte van Conn) of hyperplasie voor een toename van aldosteron. “Dat leidt tot hypokaliëmie en ernstige hypertensie die – voor de diagnose – vaak moeilijk behandelbaar is. Krijgt een arts de bloeddruk met drie of meer middelen niet onder controle, dan moet dit een *trigger* zijn dat er wellicht meer aan de hand is”, vertelt Feelders.

Van alle patiënten met hypertensie blijkt ongeveer 5-13% primair hyperaldosteronisme te hebben en dat komt neer op ongeveer 50.000 patiënten [1].

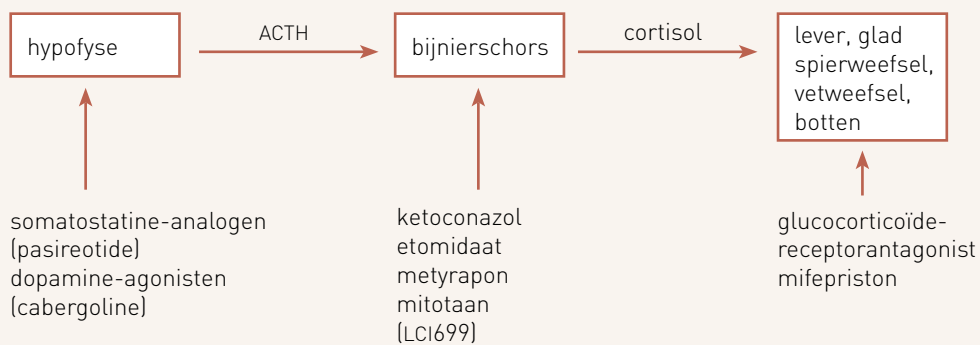
Is de bijnier operatief verwijderd, dan verdwijnt de hypertensie meestal niet volledig, zegt Feelders, maar die is dan wel beter te behandelen met minder medicatie. Bij een dubbelzijdige hyperplasie is chirurgie niet de eerste keus en zijn aldosteronreceptorantagonisten (spironolacton en eplerenon) aangewezen. “Bij onvoldoende effect voegen we een thiazidediureticum toe”, zegt Feelders.

De medicatie gaat alleen het effect van aldosteron op weefselniveau tegen, de overproductie blijft bestaan. “Hiervoor was een aldosteronsyntheseremmer (LCI699) in ontwikkeling, maar omdat die niet effectiever bleek dan de huidige aldosteronreceptorantagonisten, is vervolgonderzoek naar de ziekte van Conn gestaakt”, vertelt Feelders. “Daarmee staat LCI699 niet in de koelkast. Het remt namelijk ook de cortisolproductie – via het enzym 11 $\beta$ -hydroxylase – waardoor patiënten met het syndroom van Cushing hierbij mogelijk baat hebben. Een onlangs gepubliceerde pilotstudie liet bij hen een positief effect zien [3]. Binnenkort start een grote internationale fase III-studie waar ook onze afdeling van het Erasmus MC aan meedoet.”

### Syndroom van Cushing

Bij het syndroom van Cushing, dat bij 0,5 tot 1% van de hypertensiepatiënten voorkomt [4], maakt de bijnier te veel cortisol aan, door een adenoom of carcinoom in de

## Ketoconazol nodig voor Cushing-syndroom



FIGUUR.

AANGRIJPINGS-PUNTEN VOOR MEDICATIE  
BIJ DE BEHANDELING VAN HET SYNDROOM  
VAN CUSHING.

Bron: J. Clin Endocrinol Metab,  
febr 2013, 98(2):425-438.

bijnier of een adenoom in de hypofyse, of door langdurig gebruik van corticosteroiden. Een hypofyse-adenoom komt met 75% het meeste voor [1]. Dit produceert te veel adrenocorticotroop hormoon (ACTH) dat de bijnieren stimuleert om cortisol aan te maken. Patiënten met het syndroom van Cushing komen voor medicatie in aanmerking wanneer operatieve verwijdering van het adenoom of carcinoom niet mogelijk is, niet geslaagd is of als het een recidief betreft, vertelt Feelders.

Chirurgie heeft ook niet de voorkeur bij dubbelzijdige hyperplasie van de bijniëren en bij de ectopische vorm – waar de ACTH-producerende tumor zich elders in het lichaam bevindt – met metastasen [5]. Bij de hypofysaire vorm zijn centraal werkende middelen effectief. Zowel pasireotide (somastatine-analoog) als cabergoline (dopamine-agonist) remt de cortisolproductie via inhibitie van de productie van het adrenocorticotroop hormoon (zie figuur) [5]. Bij de overige vormen bestaat de medicatie uit een steroïdesyntheseremmer of mifepriston [5], dat is geregistreerd als abortuspil omdat het progesteronreceptoren blokkeert. Omdat het ook een antagonist is van de glucocorticoidereceptor wordt het off-label toegepast bij het syndroom van Cushing. “Een nadeel hiervan is dat je het effect ervan niet kan meten, omdat het geen invloed heeft op de cortisolspiegel. Hierdoor bestaat de kans op overdosering”, aldus Feelders.

### Ketoconazol

Tot de steroïdesyntheseremmers behoren ketoconazol, metyrapon en mitotaan [5]. “De laatstgenoemde geven we vooral bij bijnierschorscarcinoom omdat het ook de tumorgroei remt. Vanwege de hepatotoxische, neurologische en gastro-intestinale bijwerkingen is de plek bij het syndroom van Cushing beperkt. Daarbij heeft ketoconazol (tot maximaal 1200 mg/dag) onze voorkeur.” Maar hiervan is de handelsvergunning in 2013 door het EMA geschorst. De reden was dat het effect van ketoconazol als oraal antimycoticum niet opwoog tegen de risico’s (gastro-intestinale klachten en hepatotoxiciteit), ook vanwege de beschikbaarheid van andere behandelingen [6].

Voor patiënten met het syndroom van

Cushing is er dus een beschikbaarheidsprobleem en grijpen endocrinologen nu vaker naar metyrapon. Een middel uit de oude doos dat beperkt is onderzocht, maar zeker effectief kan zijn, zegt Feelders. Inmiddels heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg toestemming gegeven aan de ziekenhuisapotheek van het Erasmus MC om ketoconazol uit Canada te importeren. Daarvoor is wel een artsenverklaring noodzakelijk. Interessant is, zo vertelt Feelders, dat binnenkort een fase II-studie start naar een variant van ketoconazol (COR-003). “Deze zou minder risico geven op levertoxiciteit doordat het veel potenter zou zijn en dus lager gedoseerd kan worden.”

### Feochromocytoom

Een feochromocytoom is een zeldzame tumor van het bijniermerg dat een overproductie van catecholaminen (adrenaline en noradrenaline) veroorzaakt. Per jaar krijgen 50-100 patiënten deze diagnose [1].

Chirurgische verwijdering van de tumor is noodzakelijk. Is het inoperabel of gemetastaseerd, dan vindt symptomatische behandeling plaats met een alfablokker zoals doxazosine en fenoxymetamine.

Feelders: “Vlak voor of tijdens de operatie is de kans groot dat een uitstoot van catecholamines optreedt. Daarom krijgen de patiënten in de week voor de operatie een alfablokker in opklimmende dosering totdat sprake is van orthostatische hypotensie. Dan zijn de alfa-adrenerge receptoren maximaal bezet.” ■

Zie voor literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

## HYPERTENSIE NA EEN OPERATIE IS BETER TE BEHANDELEN MET MINDER MEDICATIE

Belangenverstrengeling:  
Novartis ondersteunt basaal onderzoek van de afdeling endocrinologie van het Erasmus MC.

### Need to know

- Krijgt een arts de bloeddruk met drie of meer middelen niet onder controle, dan moet dit een *trigger* zijn om onderzoek te doen naar een secundaire oorzaak.
- Plenadren – een hydrocortisonbevattend preparaat met gereguleerde afgifte – zou de fysiologische cortisolspiegels beter nabootsen.
- Verdubbeling van de dosering hydrocortison is nodig in stresssituaties bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie.
- Oraal ketoconazol is in Nederland alleen verkrijgbaar via import met een artsenverklaring voor de behandeling van het syndroom van Cushing.

1. [www.nvacp.nl](http://www.nvacp.nl), geraadpleegd op 11 juli 2014
2. Johannson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 473-81
3. Bertaga X, Pivonello R, Fleseriu M et al. LCI699, a potent 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4):1375-83
4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5):1526-40
5. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98(2): 425-38
6. [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl). Baten/risico balans Nizoral tabletten niet langer positief, 25 september 2013, geraadpleegd op 4 juli 2014,

## **Overmaat ofwel tekort aan bijnierhormonen**

De bijnier is een orgaan zo groot als het laatste kootje van de duim en bevindt zich bovenop de nier. De bijnierschors – de buitenkant van de bijnier – maakt geslachtshormonen (testosteron, progesteron en oestrogenen), glucocorticoiden (cortisol) en mineralocorticosteroiden (aldosteron). Het bijniermerg – de binnenkant – maakt adrenaline en noradrenaline. Bijnierziekten leiden ofwel tot een tekort aan bijnierhormonen ofwel tot een overmaat.