

SEKUNDÆR OG PRIMÆR BINYREBARKSVIKT

Kristiansund 7.9.24

Trine Finnes, endokrinolog, Sykehuset Innlandet og Oslo
Universitetssykehus



Velkommen til Hypofyse- og binyreforeningen

*Gratulerer med nytt
navn og nettside!*

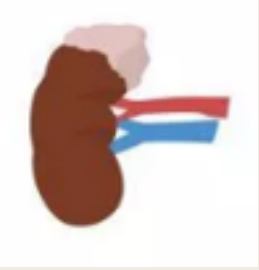
[AKROMEGALI >](#)[CAH >](#)[HYPOFYSESVIKT >](#)[BINYREBARKSVIKT >](#)[CUSHING >](#)[BLI MEDLEM >](#)

Hva skal vi snakke om?

CAH, sekundær og primær binyrebarksvikt

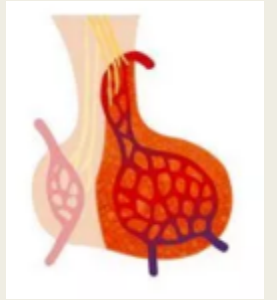
- Binyrene
- Hypofysen
- Hormoner
- Utredning
- Behandling

Binyrene



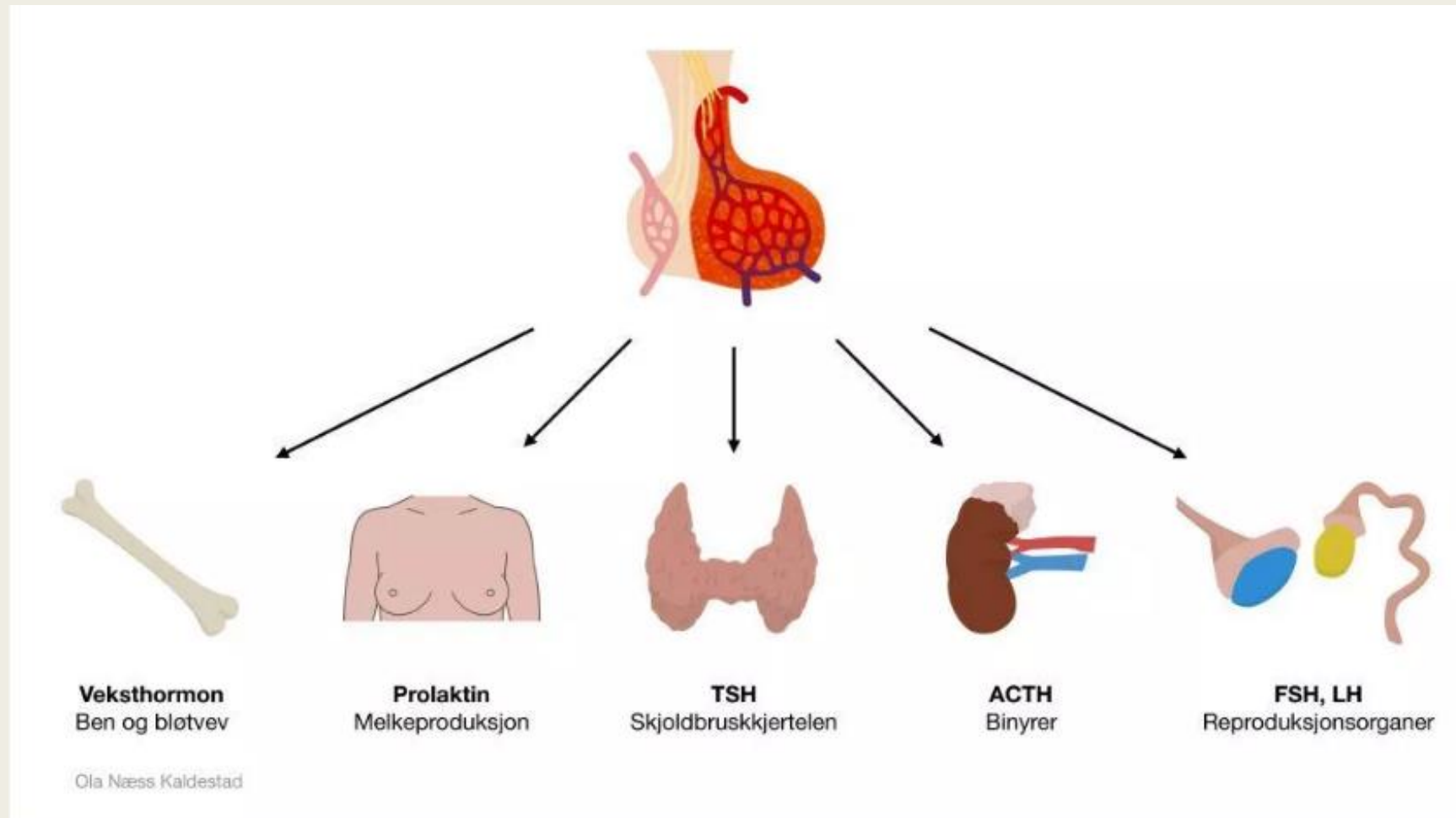
- De to binyrene ligger ved den øvre polen på hver av de to nyrene
 - Veier ca. 4 g hver.
- Binyrene består av to deler, binyremargen og binyrebarken
 - *Binyremargen er forbundet med det sympatiske nervesystemet og skiller ut hormonene adrenalin og noradrenalin - hormoner som mobiliserer kroppen til å mestre en akutt krise.*
 - ***Binyrebarken skiller ut en helt annen gruppe hormoner som kalles kortikosteroider eller adrenokortikale hormoner.***
 - Kortisol, glukokortikoid
 - Aldosteron, mineralokortikoid
 - Og litt kjønns hormoner

Hypofysen

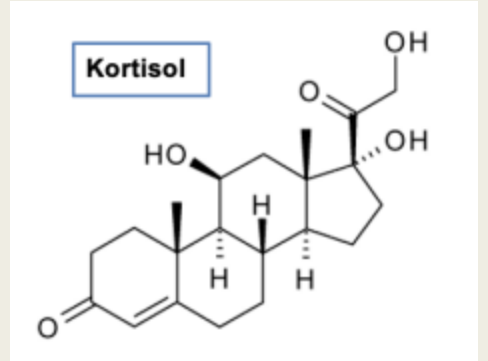


- Hypofysen, eller hjernevedhenget, er en hormonproduserende kjertel på størrelse med en ert. Den er festet til hjernen via en nervestreng, hypofysestilken. Hypofysen består av to deler; kjertelhypofysen (forlappen), og nevrohypofysen (baklappen). Hypofysen skiller ut mange signalstoffer i form av hormoner som regulerer ulike kroppsfunksjoner.

Hypofyse-binyre-akse



Hormonene i binyrebarken



■ Kortisol

- Kortisol er kroppens "stresshormon". Dette er et hormon kroppen må ha tilgang til for å kunne fungere.
- Øker blodsukker og blodtrykk.

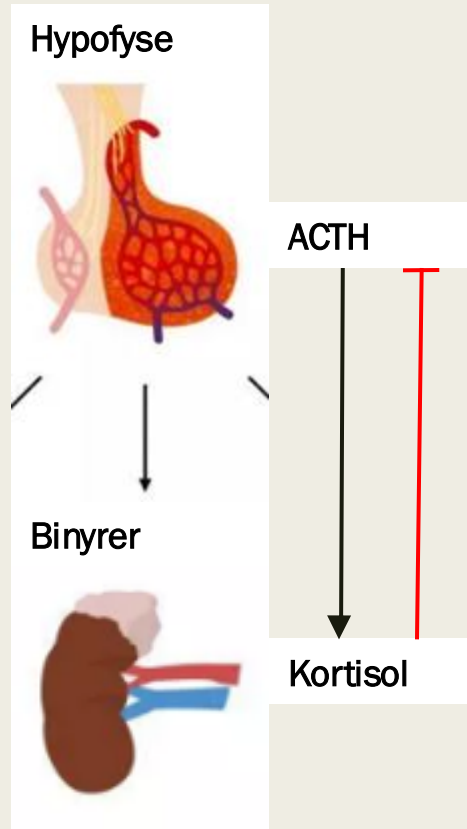
■ Aldosteron

- *Regulerer natrium (salt) balansen. Senker kalium-nivået.*
- *Øker blodtrykket*

■ Kjønnshormoner (mannlige)

- *små mengder testosteron, østrogener og progesteron, DHEA*

Negativ feedback



- Det betyr at høyt kortisol fører til at ACTH nedreguleres.
- Dette brukes i blodprøver blant annet til å vurdere hva som er årsaken til binyrebarksvikt.
- Denne reguleringen faller bort ved hypofysesvikt.

Binyrebarksvikt inndeles i en sekundær- og primær form:

- Sekundær (vanligst) binyrebarksvikt skyldes sykdommer i hypofysen
- Langvarig bruk av høye doser glukokortikosteroider (Prednisolon, Medrol, Dexametason, Kortison o.l.) kan sette hypofysen og binyrene ut av spill, slik at man i praksis har en sekundær binyrebarksvikt.
- Primær binyrebarksvikt skyldes skade på binyrene eller medikamenter som blokkerer kroppens produksjon av kortisol
- Enzym-defekter kan gi CAH og primær binyrebark-svikt
- Autoimmun primær svikt kalles Addisons sykdom (Morbus Addison)

Årsaker til sekundær binyrebarksvikt

- Langvarig bruk av høye doser kortikosteroider (kortison, prednisolon o.l.) (kan være reversibelt)
- Operasjoner i hypofysen
- Betennelser i hypofysen
- Stråling mot hjerne / hypofyse
- Svulster i hypofysen (cushing, akromgali med flere)
- Infiltrerende sykdommer i hypofysen
- Moderne kreftbehandling (“Immune checkpoint” hemmere)
- I svært sjeldne tilfeller kan hypofysesvikt komme etter fødsel

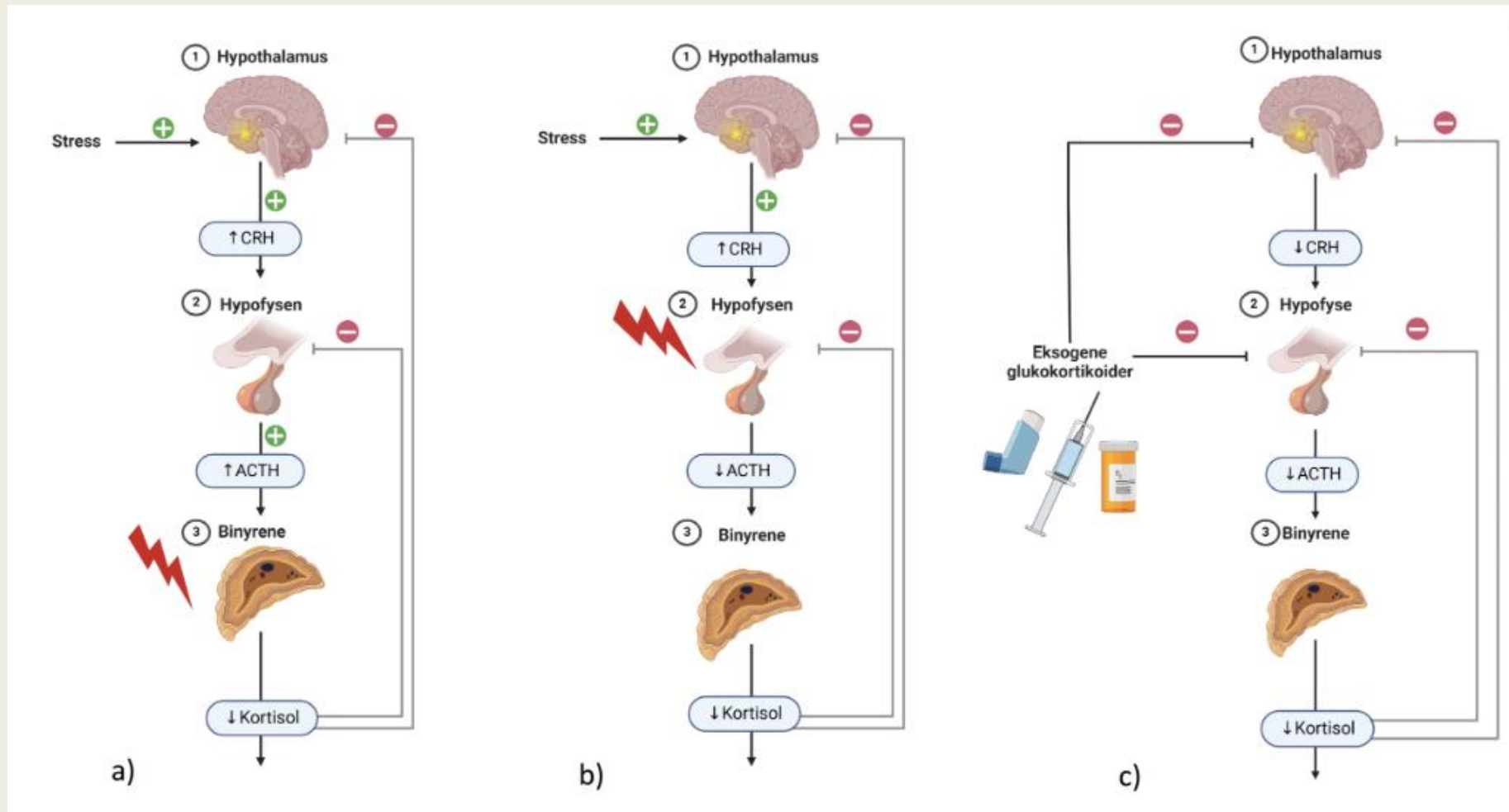
hypofyseadenomer



Symptomer hypofysesvikt

- Veksthormon
 - *Voksne: nedsatt muskelmasse, økt abdominalfett og tretthet*
- Gonadotropiner (LH og FSH)
 - *sekundær hypogonadisme med amenoré og infertilitet*
 - *nedsatt libido, redusert skjeggvekst og muskelstyrke*
- ACTH
 - *Ubehandlet binyrebarksvikt kan være livstruende med utvikling av Addison-krise ved interkurrent sykdom*
- TSH
 - *Klinisk hypotyreose, obs som regel målbar / lav/normal TSH.*
- Det er ikke beskrevet sykdomsbilder forårsaket av prolaktinmangel

Sekundær binyrebarksvikt etter bruk av kortikosteroider mot annen sykdom



Steroidutløst binyrebarksvikt

-vanskelig diagnose fordi

- Plagsomme generelle symptomer under nedtrapping av steroider er vanlig og kan ha flere årsaker.
- Symptomer som skyldes forverring av grunnsykdommen kan i noen tilfeller være vanskelig å skille fra symptomer på binyrebarksvikt, for eksempel muskelsmerter og fatigue
- Bivirkninger av høydosebehandling med glukokortikoider kan i seg selv gi nedstemthet og fatigue,
- Tilstanden «glucocorticoid withdrawal syndrome» kan også forekomme under nedtrapping av glukokortikoider, tilsvarende som etter behandling av endogent Cushing syndrom
- Det er individuelt når binyrebarken gjenopptar produksjonen, og noen for den tilbake
- Hvis man testes for tidlig får man ingen ting ut av det

Behandling og oppfølging, steroidutløst binyrebarksvikt

- langsom nedtrapping av steroider KAN gjøre at aksen normaliseres slik at man etter hvert kan seponere glukokortikoider.
 - *Andre pasienter må stå på glukokortikoider livslangt.*
- Ved påvist binyrebarksvikt må pasientene behandles med glukokortikoider som ved annen binyrebarksvikt.
 - *Cortisone acetat tabletter 25 mg per dag delt i to doser anbefales,*
- Pasienten bør informeres om risiko for binyrekrise i stress-situasjoner som f.eks. operasjon, infeksjon eller større ulykke, og rådes til å doble dosen med Cortison eller Prednisolon i slike situasjoner.
- Ved oppkast og/eller diare der tablettene ikke absorberes bør de oppsøke lege for å få Solu-Cortef og saltvann intravenøst.
- Ved binyrekriser skal de ha samme behandling som andre pasienter med binyrebarksvikt, og bør også utstyres med Norsk steroid-kort
- Også pågående behandling med lav-dose glukokortikoider gir sårbarhet for kriser fordi behandlingen ofte ikke dekker det ekstra behovet kroppen får ved stress.
 - *bør derfor informeres om risiko for binyrekrise, og tilrådes å øke dosen i stress-situasjoner, til doser tilsvarende minimum 50 mg cortison eller 10 mg Prednisolon per dag .*

Primær binyrebarksvikt (Mb Addison)

- Forekomsten i Norge er om lag 15 per 100 000
- Nyoppdagede tilfeller er 5 per million innbyggere per år.
- Den vanlige autoimmune formen debuterer hyppigst i aldersgruppen 20-50 år
- Minst halvparten av pasientene har en annen organ-spesifikk autoimmun sykdom.

Andre årsaker til primærbinyrebarksvikt

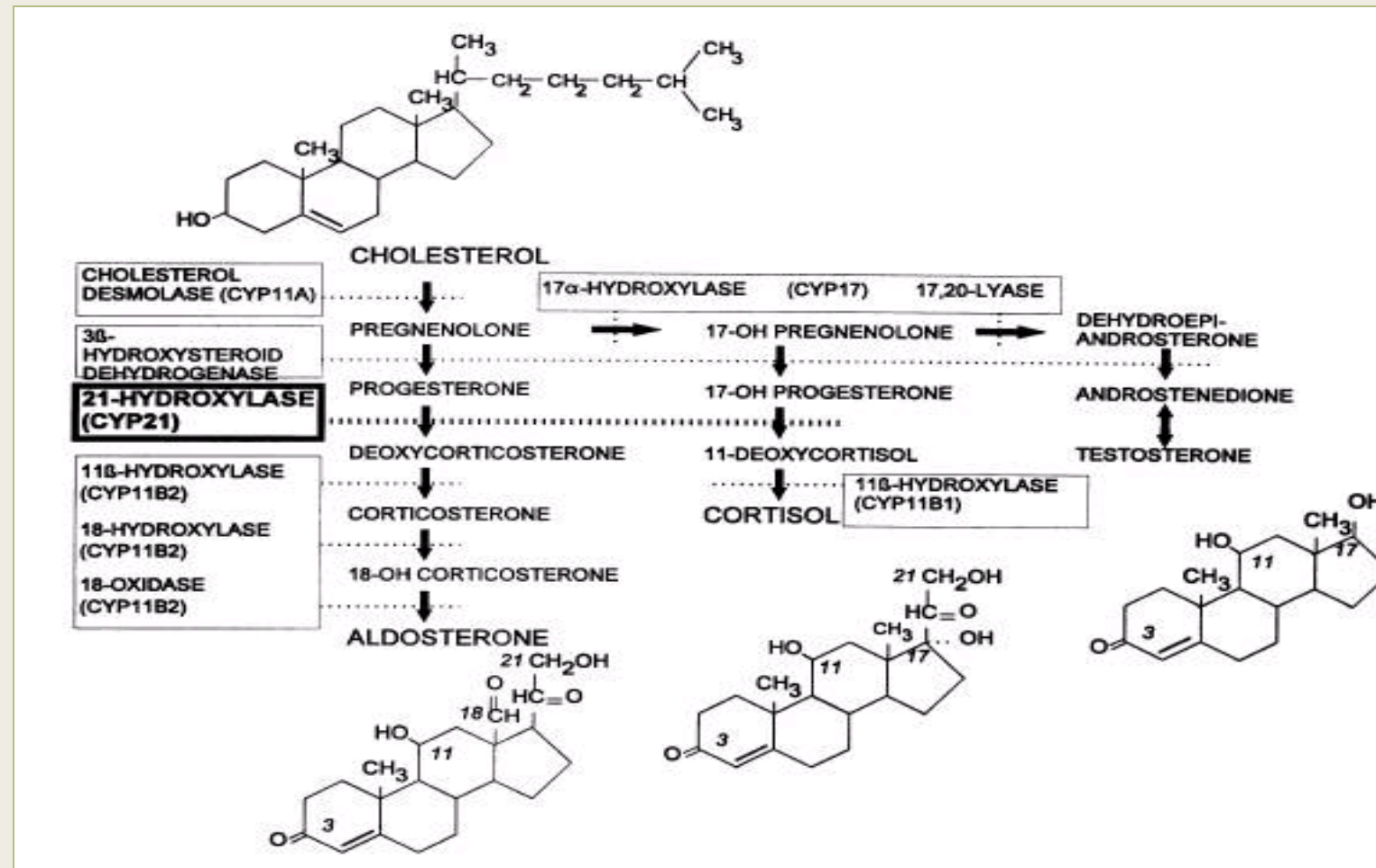
- Kongenital adrenal hypertrofi: CAH
 - *Medfødt enzymdefekt i binyrene*
- Tuberkulose, HIV og noen andre infeksjoner
- Kreft
- Noen legemidler
- Blødninger i og rundt binyrene

Kongenital adrenal hyperplasi (CAH)

- Medfødt, arvelig tilstand som skyldes svikt i enzymer i binyrene. Flere alvorlighetsgrader:
-

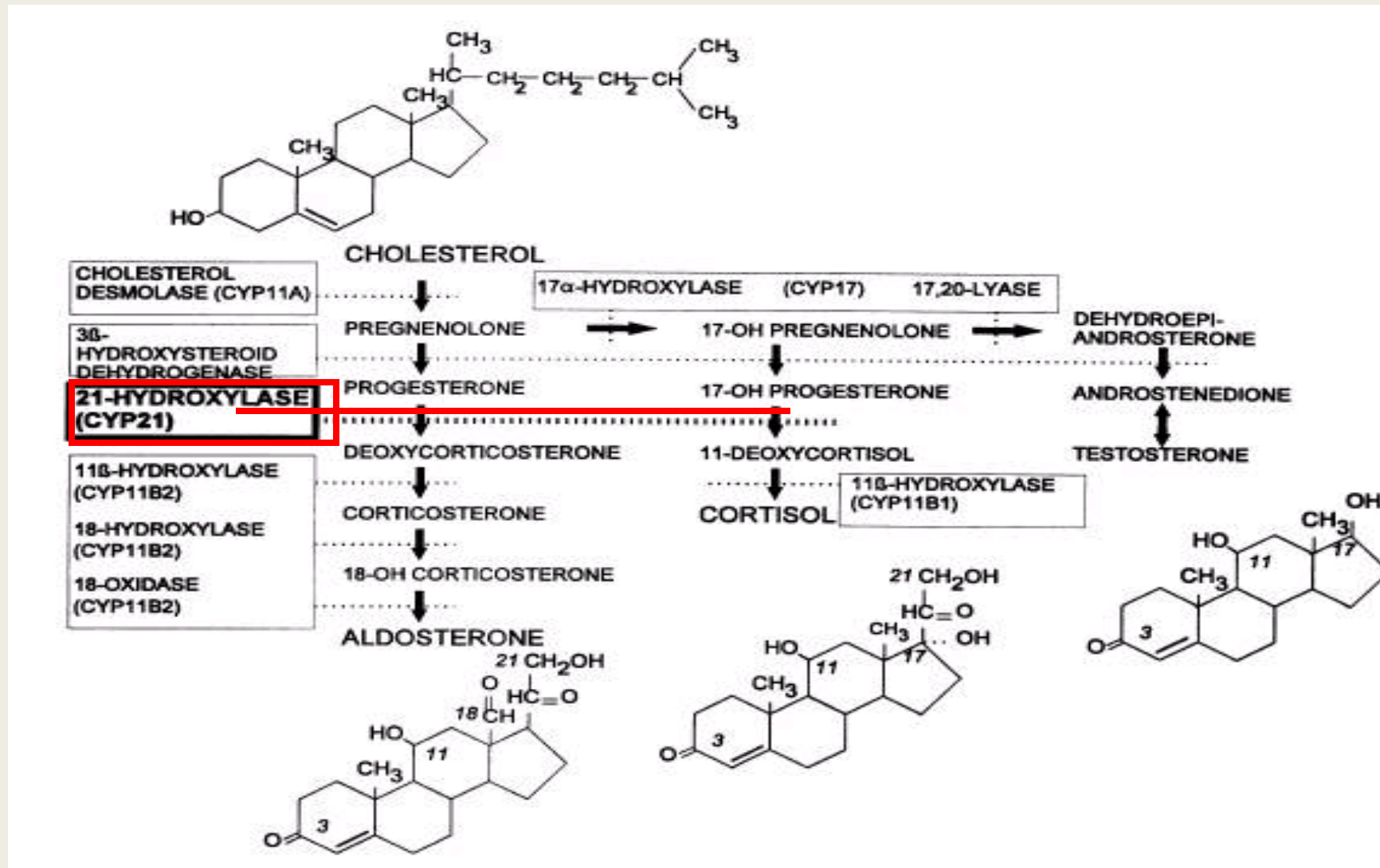
- *Klassisk type – salttapende eller viriliserende*
 - gir ubehandlet virilisering hos jenter i tillegg til binyrebarksvikt
 - Behandles med kortison/prednisolon, og Florinef hvis salttapende
- *Ikke-klassisk CAH – ikke behandle hvis asymptomatisk*

Produksjon av steroidhormoner er komplisert



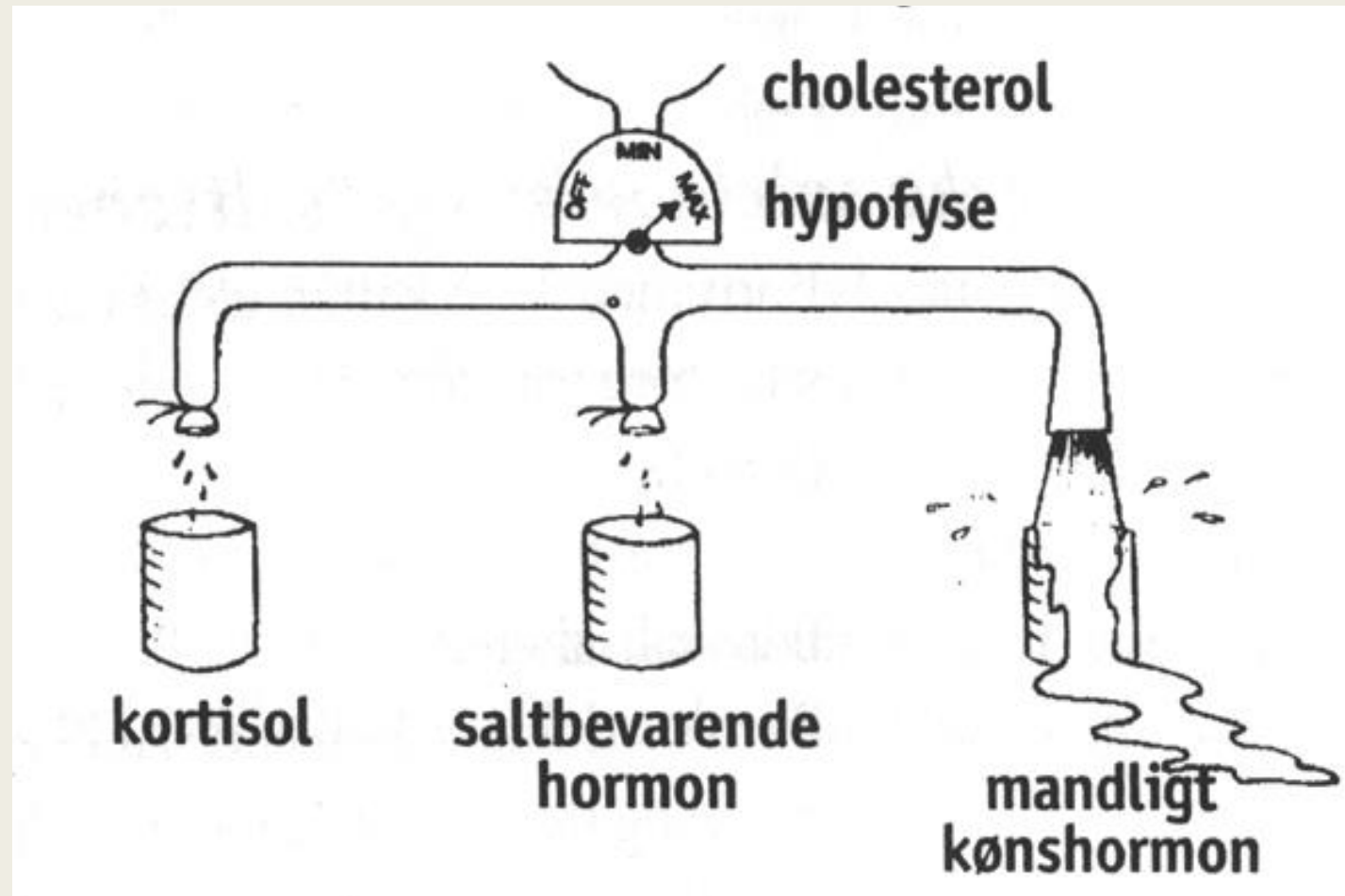
Enzymdefektene er enda mer kompliserte

ACTH



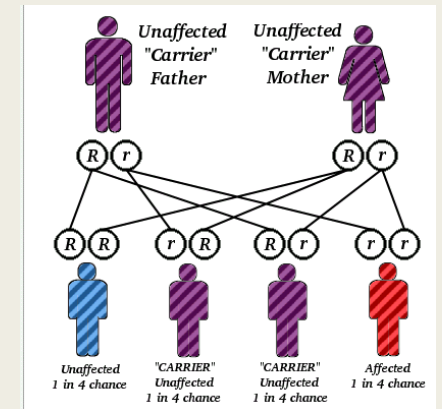
Hormonproduksjon i binyrebarken

Problemet



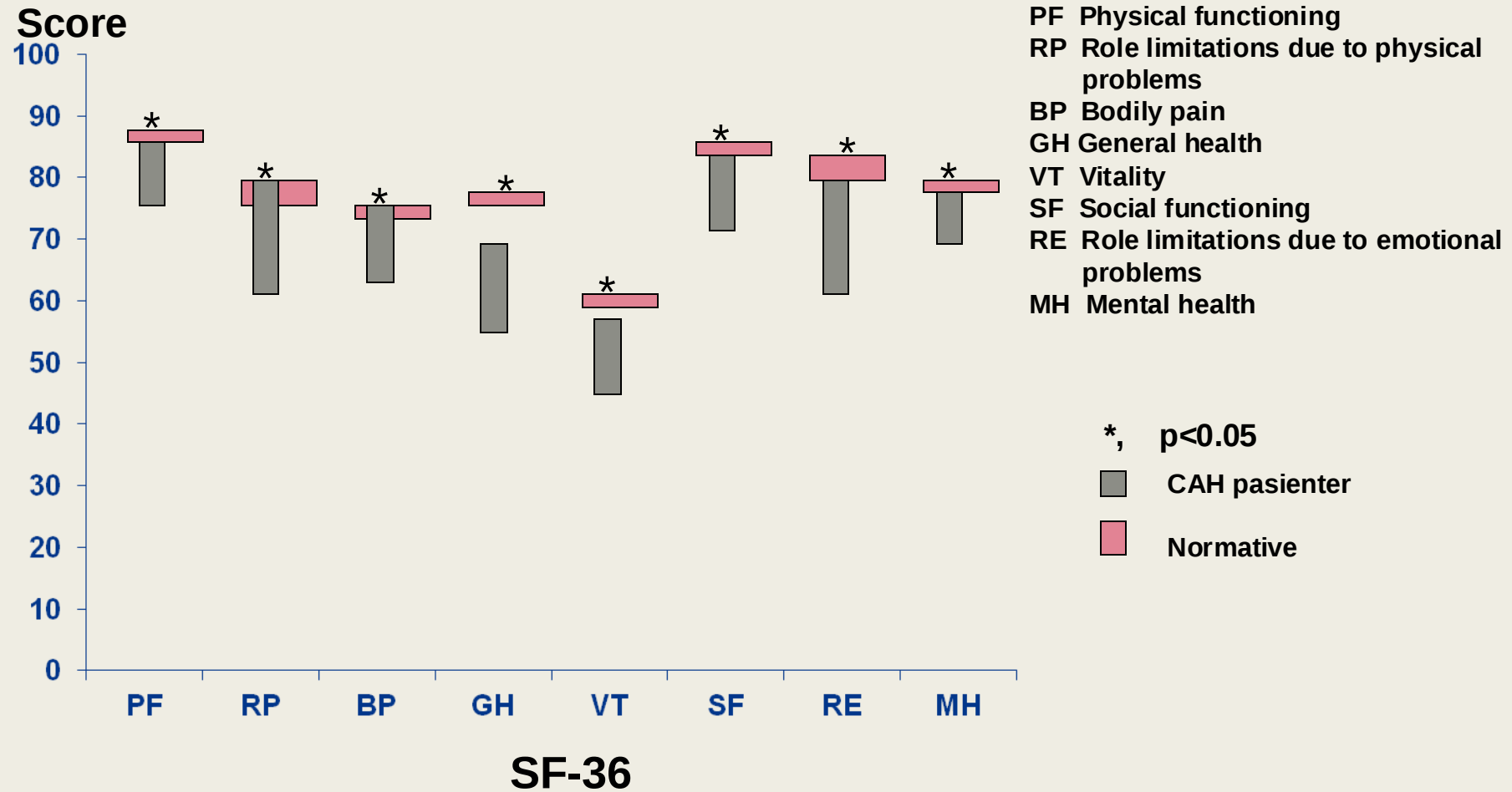
Kongenital adrenal hyperplasi

- Medfødt arvelig recessiv sykdom forårsaket av mutasjoner i enzymer i steroidsyntesen i binyrer og derav nedsatt kortisolproduksjon



- Fem ulike enzymsvikt finnes og hver og en gir sine karakteristiske symptomer og funn avhengig av mangel eller overproduksjon av forskjellige typer binyrestteroidhormoner

Livskvalitet hos 72 pasienter med CAH



Symptomer, hypofysesvikt

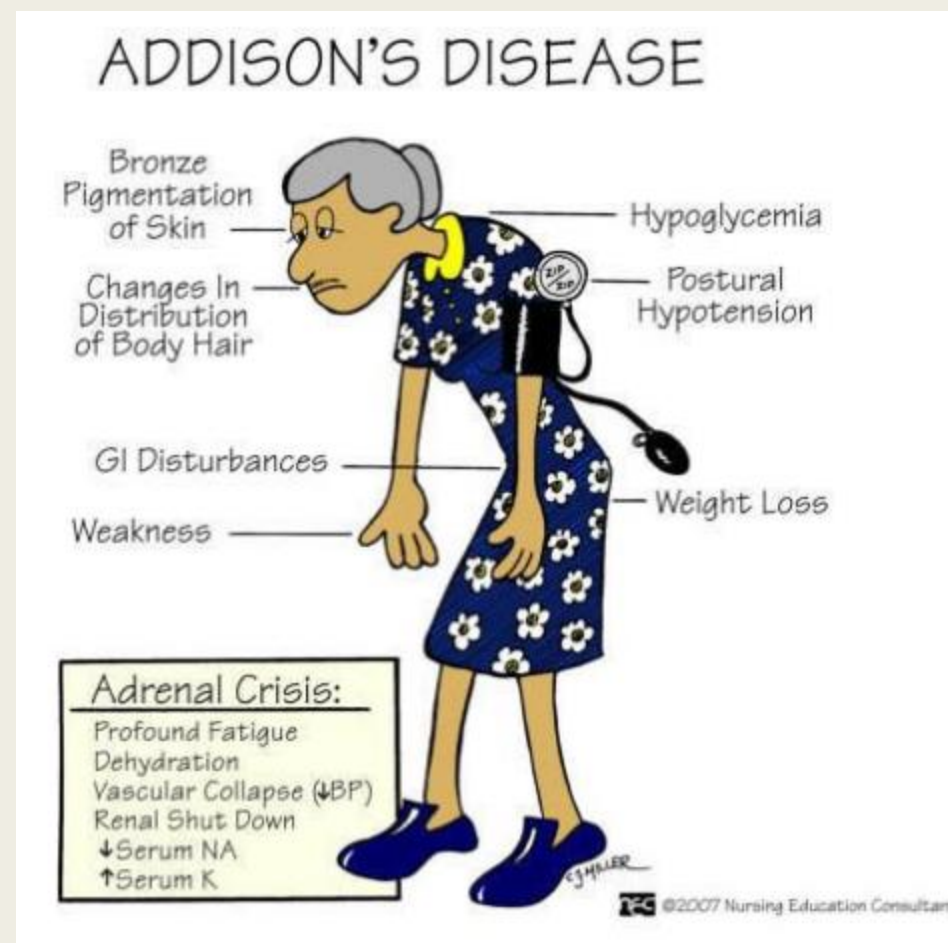
- Diagnosen hypofysesvikt kan være vanskelig å stille, da symptomene ofte er uspesifikke i starten.
- Symptomene kommer an på hvilke hormonakser som er påvirket.
- Ved hovedsakelig ACTH-bortfall, så ligner symptomene på primærbinyrebarksvikt, men er ofte mildere, og det er ingen hyperpigmentering. Saltbalansen er som regel i orden

Symptomer, Addison

- De viktigste tidlige symptomene på Addisons sykdom er:
 - *Utmattelse (tretthet)*
 - *Tap av appetitt, som etter en stund fører til vekttap*
 - *Muskelsvakhet*
 - *Etter hvert som tilstanden utvikler seg, kan huden bli brunere (hyperpigmentering), spesielt på:*
 - Områder hvor huden rynker seg, som i håndflater og knoker
 - Hud utsatt for sol
 - Hudområder som er hyppig utsatt for friksjon

Andre symptomer

- Muskelsmerter
- Kvalme, oppkast og magekramper
- Salthunger
- Svimmelhet på grunn av lavt blodtrykk



Utredning

- Utredningen er enkel, problemet er ofte at diagnosen ikke blir vurdert.
- Ofte kan diagnosen stilles ved måling av kortisol og ACTH i en enkelt prøve, eventuelt supplert med renin og aldosteron.
- Gir ikke disse testene et entydig svar, gjøres en stimuleringstest – en såkalt synacthentest som tester produksjonsreserven av kortisol.
- Når diagnosen er satt, er det også viktig å finne årsaken. Diagnosen autoimmun binyrebarksvikt stilles ved funn av 21-hydroksylaseantistoffer i en blodprøve.
 - Er slike antistoffer ikke tilstede må en utrede for andre årsaker.

Utredning -resultater

- Ved primær binyrebarksvikt finner man lav kortisol fra binyrene og høy ACTH fra hypofysen
 - *Som regel har man også lavt aldosteron og høy renin*
- Ved sekundær binyrebarksvikt er både ACTH og kortisol lave
 - *(aldosteron styres ikke fra hypofysen og er som regel normal)*
- Ved synacthen-test gir man syntetisk ACTH. Hvis binyrene ikke reagerer med å øke kortisol tilstrekkelig konkluderer man med binyrebarksvikt. Denne kan være både primær og sekundær.

Behandling

- Hensikten med behandlingen av binyrebarsvikt er å erstatte hormonene som binyrene ikke produserer nok av.
- Behandlingen består av kortison (kortisol) tabletter og et legemiddel som hjelper til med salt- og vannbalansen (Florinef ®).
- Behandlingen sikter mot å tilføre binyrehormoner i de mengdene som kroppen selv produserer og å tilpasse doseringen til kroppens rytmer og skiftende behov. Det er derfor viktig at pasientene har god kunnskap om sykdommen sin, spesielt om hvordan man håndterer en binyrekrise.

Historikk



Edward Calvin
Kendall
(1886 - 1972)



Tadeus Reichstein
(1897 - 1996)



Philip Showalter
Hench
(1896 - 1965)

Thomas Addison
1850

Sodium
supplements
1933

**Nobel Prize award
1950**

2007-d.d.
CSHI
Dual-release
Modified-release

1896-1930
Adrenal extracts

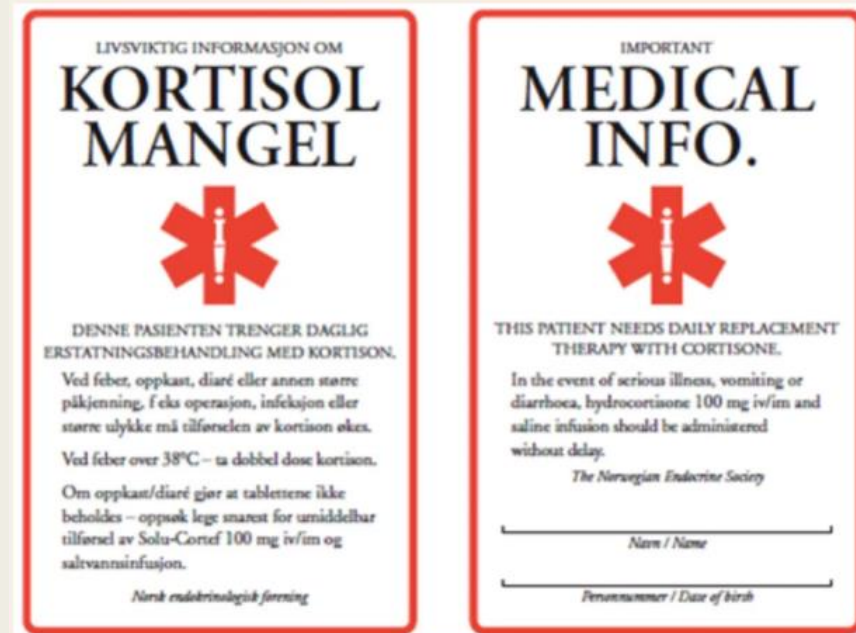
1937
DOCA

1948 Cortisone
1951 Hydrocortisone
1954 Fludrocortisone

1999
Androgen
Replacement

Behandling, akutt

- Akutt: I sykehus gis hydrokortison ([Solu-Cortef®](#)) intravenøst, enten i repeterte doser á 50-100 mg hver 6. time, eller som kontinuerlig infusjon.
 - I tillegg gis intravenøs væske.
 - Så lenge det gis hydrokortisondoser over 50 mg per døgn er det ikke nødvendig å gi Florinef



Forebygging av krise:



- «stress-dosering»
 - *Doble dose ved feber, tredoble ved høy feber*
 - *Influenza-vaksine*
 - *Si fra ved planlagte operasjoner*

KJERNEJOURNAL

Innlogget som: Rolf Fos Lillehagen / Lege - BYÅSEN LEGESENTER AS Logg ut

 Line Danser
040986 05660
Kvinne (27 år)
Kjernejournal opprettet 16.04.2013

OM PASIENTEN LEGEMIDLER KRITISK INFO ADMIN

Utvid alle rader

OM KRITISK INFORMASJON

 Overfølsomhetsreaksjoner [Legg til](#)

▶ Peanett	Anafylaksi (to eller flere organsystem)	Sannsynlig	Endret: 22.05.2013
▶ Disprin Oppl tab	Uspesifisert tung pust	Mistenkt	Endret: 22.05.2013

 Komplikasjoner ved anestesi [Legg til](#)

 Kritisk medisinske tilstander [Legg til](#)

▶ Binyrebarksvikt	Diagnosen omfattes av definisjonen av kritisk tilstand	Endret: 22.05.2013
-------------------	--	--------------------

 Pågående behandling/implantater [Legg til](#)

 Smitte [Legg til](#)

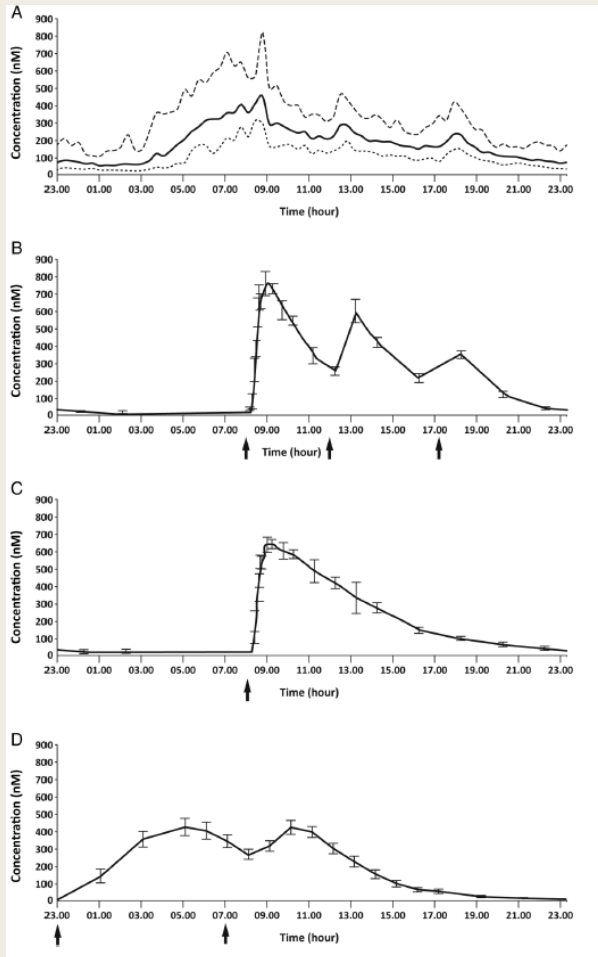
Behandling, normalsituasjon

- I Norge er det tradisjon for å erstatte mangelen på kortisol med kortisonacetat (Cortison), som omdannes i leveren til det aktive hormonet kortisol,
 - *i mange andre land er vanlig å gi hydrokortison (= kortisol), Coref, Lilinorm nå enkelt tilgjengelig i Norge.*
 - *Døgnbehovet cortison er omlag 25 mg kortisonacetat (12,5 mg + 6,25 mg + 6,25 mg ELLER 12,5 mg + 12,5 mg) med inntak av siste dose på sen ettermiddag.*
 - *Noen trenger høyere doser, og det er ikke sjelden å stå på 25 + 12, 5 mg.*
- Det finnes en spesialutviklet hydrokortisontablett (Plenadren®), som tas én gang daglig, som kan være aktuelt å forsøke dersom vanlig behandling ikke virker tilfredsstillende. (H-resept)
- Det er vanligvis ikke nødvendig med Florinef ® ved sekundær binyrebarksvikt.
 - *Men veldig viktig med Florinef ved salttapende CAH*

Behandling

Virkestoff	Medikament	Dosering*	Merknad
<u>Kortisonacetat</u>	Cortone	25 (37,5) mg per døgn, fordelt på 2-3 doser	Ved sykdom, feber og stress, doble eller tredoble dosen
<u>Hydrokortison</u>	Cortef	20 mg per døgn, fordelt på 2-3 doser	Ved sykdom, feber og stress, doble eller tredoble dosen
	Plenadren	20 mg, morgendose	Ved sykdom, feber og stress, ta en ny morgendose hver 8. time
Fludrokortison	Florinef	0,5-0,15 mg per døgn, morgendose	Ved økt salttap, øk dosen (varmt klima, mye svetting)

HVA ER OPTIMAL BEHANDLING?



Referanseområdet

Hydrokortison 3 x daglig

Plenadren (1 x daglig)

Efmody (2 x daglig)

Porter, BMJ 2017

Det vet vi ikke

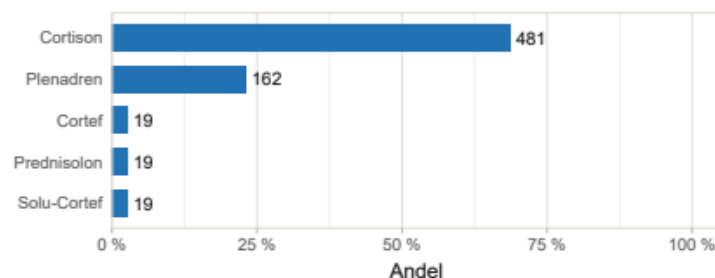
Sort: CSHI
Grå: OHC

Data fra årsrapporten ROAS 2022

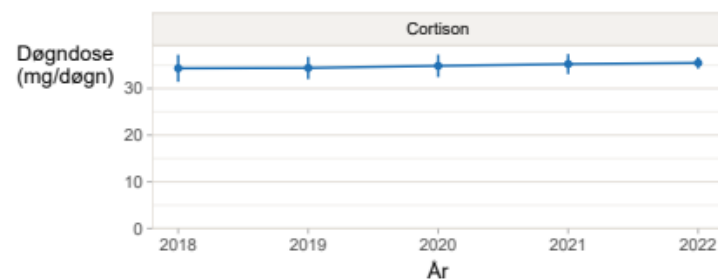
3.2.5 Medisinbruk

Hovedandelen av pasientene med primær binyrebarksvikt bruker Cortisontabletter, som i kroppen omdannes til det aktive hormonet hydrokortison. Cortison doseres 2-3 ganger daglig. Plenadren er hydrokortison med modifisert frisetting, som doseres en gang daglig.

Figur 3.19 viser andelen pasienter med primær binyrebarksvikt som bruker de ulike glukokortikoidene.

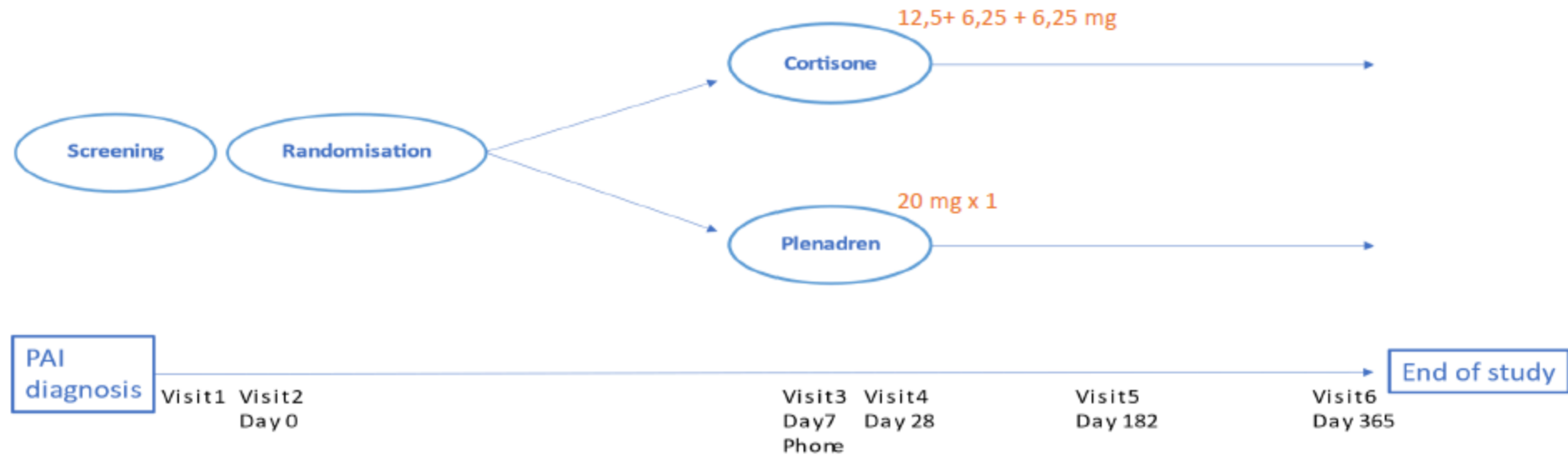


FIGUR 3.19: Andel av pasientene som bruker de ulike glukokortikoidene. Tallene er basert på siste besvarelse for hver pasient. Totalt er det 700 pasienter.



FIGUR 3.20: Figuren viser historisk gjennomsnittlig døgndose med 95 %-konfidensintervall for Cortison fra og med 2018. Basert på svar fra 622 unike pasienter.

Cortad-studien vil undersøke hva som har best effekt av Plenadren og Cortison



Bivirkninger, sees i hovedsak ved overdosering



- Binyrebarkatrofi, Cushings syndrom, glukosuri, hyperglykemi, menstruasjonsforstyrrelser
- Magesår
- Akne, blåmerker, strekkmerker
- Svake muskler (Myopati), osteoporose, veksthemming
- Angst, forvirring, humørsvingninger, søvnløshet, personlighetsforandring, psykisk avhengighet, psykiske forstyrrelser (inkl. mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner, forverring eller aktivering av tidligere psykisk sykdom), selvmordstanker, unormal atferd
- Elektrolyttubalanse med hypertensjon eller ødem
- Økt vekt
- Glaukom, katarakt, sentral serøs retinopati, tåkesyn
- Osteoporose

Interaksjoner



- *Vaksiner:* -kun problematisk ved høye doser
- *NSAID:* (Ibux o.l) kombinasjon øker risikoen for magesår og blodtrykksøkning.
- Kortison kan redusere effekten av blodtrykksmedisiner
- kortison kan øke koagulasjons (blodlevring) tiden og dermed forsterke effekten av blodfrotynnende.
- *Fluorokinoloner (en form for antibiotika):* Både bruk av fluorokinoloner og glukokortikoider gir additive effekter og øker risikoen for senerupturer.
- *Diabetesmedisiner:* Steroider reduserer effekten av disse
- *Barbiturater:* Kan gi nedsatt effekt av kortison.
- *Syklofosamid:* Samtidig inntak kan gi initialt nedsatt, senere økt (toksisk) effekt av syklofosamid.
- *Fenytoin, karbamazepin og rifampicin:* Kan nedsette effekten av kortison.
- *CYP3A-hemmere, inkl. kobicistat:* Samtidig bruk forventes å øke risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger. Kombinasjon bør unngås med mindre fordel oppveier økt risiko.
- *Grapefruktjuice:* Inntak av $1/2$ -1 liter grapefruktjuice kan hemme nedbrytningen av kortikosteroider, og økt mineralkortikoid effekt er påvist.

Prognose og Livskvalitet

- God prognose ved god behandling
- Redusert for noen
- Pågående studie (CORTAD) vil gi svar på om Plenadren gir bedre livskvalitet enn Cortison



Professor Pål Gulbrandsen har forsket på kommunikasjonen mellom lege og pasient

- Leger må hjelpe pasienter til å se at noe kan være grunnlidelsen, men noe kan også være livet ellers.
- Hva som er hva, kan være vanskelig å skille.
- Mange er trette, slitne, sover mye og er nedstemte, de fleste av dem har ikke thyreoideasykdom.
- Lege og pasient må sammen utforske og forstå hva som kan gjøres
- God kommunikasjon er viktigere jo vanskeligere sykdommen er å behandle.
- Legen og pasienten må samarbeide om å nå målet

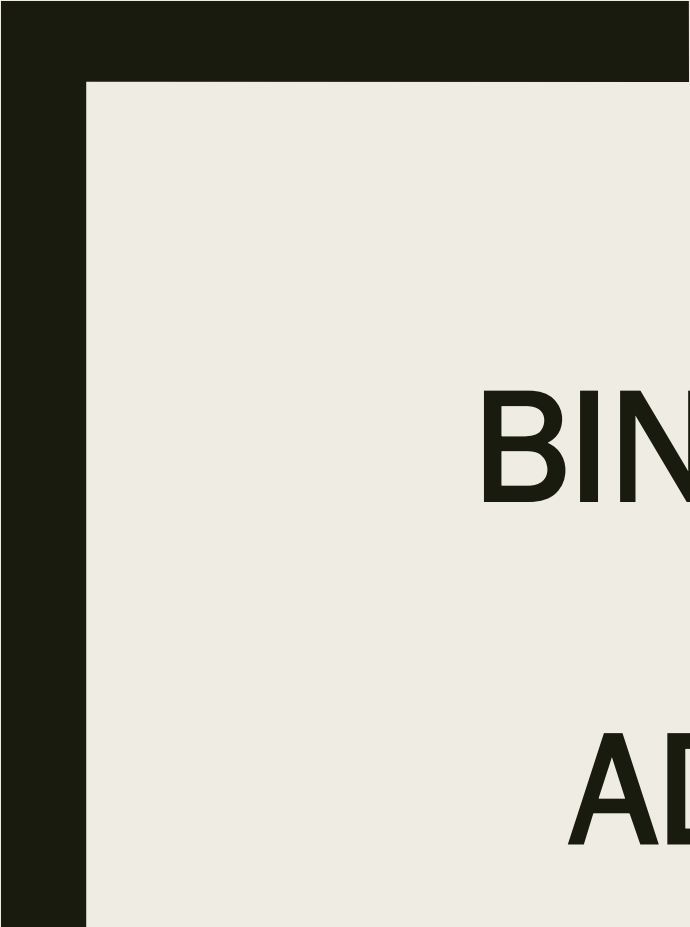
– *(fra hypothyreoseforedraget mitt)*

Pål Gulbrandsen, forts

- Leger opptrer mindre empatisk overfor pasienter som har vært syke lenge.
- Når pasienten ikke blir bedre og legen ikke kan hjelpe, vil legen føle seg utilstrekkelig.
- Symptomer som ikke blir borte, legger seg på, eller legemidler som ikke fungerer, legger seg på, tapper legen. Legen føler seg trett og oppgitt selv.
- En stoffskiftepasient møter legen mange pasienter med de samme symptomene som ikke har stoffskiftesykdom.
- Leger bør også være forsiktige med å si at «når du begynner med denne medisinen, vil alt bli bra». Det skaper urealistiske forventninger
 - (fra hypothyreoseforedraget mitt)

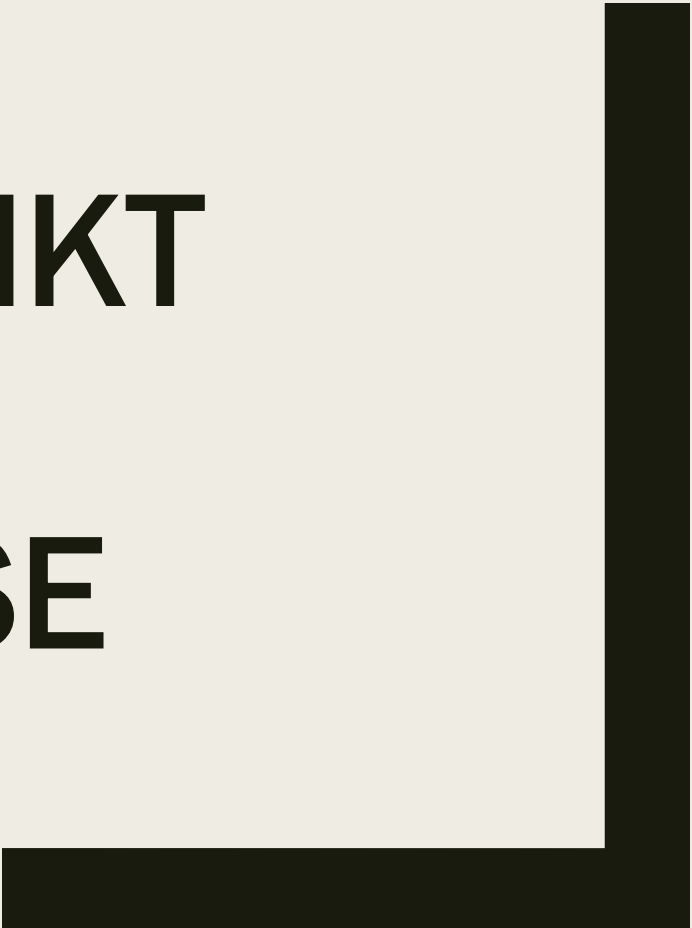
LEGEN HAR ANSVARET FOR
KOMMUNIKASJONEN

Spørsmål?



**AKUTT
BINYREBARKSVIKT**

ADDISON KRISE



Addisonkrise

- Akutt mangel på binyrebarkhormoner kan utløse en livstruende tilstand, en såkalt Addisonkrise.
- Tilstanden utløses oftest av en akutt infeksjonssykdom, operasjon eller ulykke hos pasienter som behandles for binyrebarksvik
- Øyeblikkelig hjelp

Når kan en Addisonkrise oppstå?

- Hvis Addison-diagnosen ikke er stilt, kan man utvikle en krise ved akutt febersykdom, operasjon eller lignende.
- En vanligere årsak er at pasienter som får behandling for en binyrebarksvikt, ikke øker kortisondosen tilstrekkelig i forbindelse med en stressituasjon. Stressituasjoner som krever økte kortisondoser er:
 - *Infeksjoner*
 - *Skader, brannskader eller operasjoner*
 - *Graviditet, fødsel*
 - *Høyt stoffskifte*
 - *Enkelte legemidler*
 - *Psykisk stress eller fysiske påkjenninger som hard trening/langvarige turer*
 - *Oppkast/diaré, for eksempel ved omgangssyke (redusert opptak av kortisontablettene)*

Behandling

- Målet med behandlingen er raskt å korrigere underskuddet på hormoner, salter og væske.
- Deretter må en forsøke å finne årsaken til at dette har skjedd og eventuelt behandle utløsende årsak.
- Videre er det viktig å finne årsaken for å unngå liknende tilfeller i fremtiden
- Behandlingen er intravenøs tilførsel av kortisol (hydrokortison) og intravenøs tilførsel av medisinsk saltvann.

Egenbehandling ved Addison-krise

- Alle med binyrebarksvikt bør ha tilgang til en kortisonsprøyte hjemme som kan man kan sette selv -eller få hjelp av andre til å sette
- Symptomer som tilsier at man bør settes sprøyte i påvente av å bli fraktet til sykehus:
 - *kvalme, brekninger og diaré – gjerne ledsaget av svimmelhet*

Nødkort

LIVSVIKTIG INFORMASJON OM KORTISOL MANGEL	IMPORTANT MEDICAL INFO.
	
DENNE PASIENTEN TRENGER DAGLIG ERSTATNINGSBEHANDLING MED KORTISON.	THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT THERAPY WITH CORTISONE.
Ved feber, oppkast, diaré eller annen større påkjenning, f.eks operasjon, infeksjon eller større ulykke må tilførselen av kortison økes.	In the event of serious illness, vomiting or diarrhoea, hydrocortisone 100 mg iv/im and saline infusion should be administered without delay.
Ved feber over 38°C – ta dobbel dose kortison.	<i>The Norwegian Endocrine Society</i>
Om oppkast/diaré gjør at tablettene ikke beholdes – oppsøk lege snarest for umiddelbar tilførsel av Solu-Cortef 100 mg iv/im og saltvannsinfusjon.	_____ <i>Name / Name</i>
<i>Norsk endokrinologisk forening</i>	_____ <i>Personnummer / Date of birth</i>

Kjernejournal

 KJERNEJOURNAL

Innlogget som: Rolf Fos Lillehagen / Lege - BYÅSEN LEGESENTER AS [Logg ut](#)

**Line Danser**
040986 05660
Kvinne (27 år)
Kjernejournal opprettet 16.04.2013

OM PASIENTEN LEGEMIDLER **KRITISK INFO** ADMIN

Utvid alle rader 

OM KRITISK INFORMASJON 

 **Overfølsomhetsreaksjoner** [Legg til](#)

▶ Peanett	Anafylaksi (to eller flere organsystem)	Sannsynlig	Endret: 22.05.2013
▶ Disprin Oppl tab	Uspesifisert tung pust	Mistenkt	Endret: 22.05.2013

 **Komplikasjoner ved anestesi** [Legg til](#)

 **Kritisk medisinske tilstander** [Legg til](#)

▶ Binyrebarksvikt	Diagnosen omfattes av definisjonen av kritisk tilstand	Endret: 22.05.2013
-------------------	--	--------------------

 **Pågående behandling/implantater** [Legg til](#)

 **Smitte** [Legg til](#)

Forebygging av krise:



- «stress-dosering»
 - *Doble dose ved feber, tredoble ved høy feber*
 - *Influenza-vaksine*
 - *Si fra ved planlagte operasjoner*

■ SPØRSMÅL?