

Instelproblemen bij switchen van product hydrocortison

Lareb krijgt meldingen over ernstige Addisoncrisis

PW6 - 12-02-2021 | door M. Sonnenberg, A. Horikx, J.G. Beun en A. Franken

Voor patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie is suppletie met hydrocortison van levensbelang. Uit tientallen meldingen bij Bijwerkingencentrum Lareb blijkt dat na overstap op een ander hydrocortisonproduct instelproblemen kunnen ontstaan, in enkele gevallen zelfs resulterend in een levensbedreigende Addisoncrisis. Goede voorlichting is nodig om ernstige situaties te voorkomen.

Hydrocortisontabletten en -capsules worden vooral gebruikt door patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie, met als doel suppletie van het stresshormoon cortisol. Normale, fysiologische cortisolconcentraties worden zoveel mogelijk nagebootst en de doseringen op de verschillende inname momenten worden per patiënt vastgesteld [1].

Bij stressvolle situaties (zowel fysiek als psychisch) is meer stresshormoon nodig en moet de hydrocortisondosering worden aangepast. Krijgen patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie onvoldoende stresshormoon binnen, dan kan er een levensbedreigende bijniercrisis (Addisoncrisis) ontstaan.

Doorgeleverde bereidingen

Tot voor kort was er geen geregistreerd geneesmiddel waarmee de hydrocortisondosering nauwkeurig kon worden afgestemd bij bijnierschorsinsufficiëntie. Er was alleen een tablet van 20 mg geregistreerd (met breukgleuf, Tiofarma) en een product met verlengde afgifte (Plenadren, 5 mg en 20 mg) [2]. Een groot scala aan doorgeleverde bereidingen van verschillende sterktes en van verschillende grootbereiders voorzagen daarom in deze behoefte.

Voor doorgeleverde bereidingen gelden minder strenge gehalteeisen dan voor geregistreerde geneesmiddelen. Bij een doorgeleverde bereiding wordt een marge van 10% gehanteerd voor de werkzame stof [3]. Dit maakt dat instelproblemen kunnen ontstaan bij het wisselen tussen doorgeleverde bereidingen onderling en tussen doorgeleverde bereidingen en geregistreerde geneesmiddelen. Bio-equivalentiestudies worden niet uitgevoerd.

In maart 2020 heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hydrocortisontabletten in de sterktes 1, 5, 10 mg en een combinatieverpakking 5/10 mg goedgekeurd en geregistreerd als geneesmiddel (merknaam Acercort, voorheen een doorgeleverde bereiding). De tabletten van Acercort zijn filmomhuld en hebben verschillende kleuren om zo makkelijk onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende sterktes. Dit in tegenstelling tot de doorgeleverde bereidingen die veelal wit van kleur zijn en in de meeste gevallen geen filmomhulling hebben.



Meldingen bij Lareb

Dat het wisselen van hydrocortisonproduct tot instelproblemen kan leiden, blijkt uit de meldingen die Lareb in het afgelopen jaar ontving. Tussen 4 februari 2020 en 22 oktober 2020 kwamen 48

meldingen binnen over klachten bij het wisselen tussen hydrocortison tabletten of -capsules. Het overgrote deel van deze meldingen ging over de omzetting naar Acecort (45 meldingen).

De klachten die gemeld werden, liepen uiteen. In een aantal gevallen was sprake van een ernstige Addison-crisis, waarbij behandeling door een zorgverlener (al dan niet in het ziekenhuis) nodig was. Daarnaast waren er meerdere meldingen waarbij werd aangegeven dat er klachten ontstonden van een beginnende of dreigende Addisoncrisis waarbij patiënten zelf meer hydrocortison moesten innemen of een noodinjectie moesten toedienen.

Patiënten merkten meerdere malen op het gevoel te hebben niet meer goed ingesteld te zijn of dat ze het idee hebben dat Acecort minder goed of minder snel werkt dan het hydrocortisonproduct dat zij eerder gebruikten. In een deel van de meldingen werd expliciet aangegeven dat er geen andere oorzaak voor de klachten was aan te wijzen of was gevonden bij lichamelijk onderzoek en/of bloedonderzoek dan het wisselen van hydrocortisonproduct.

In bijna de helft van het aantal meldingen stond beschreven dat de klachten verdwenen wanneer de patiënt terugging naar zijn oude hydrocortisonproduct of naar een ander hydrocortisonproduct. In enkele meldingen werd beschreven dat Acecort vervolgens opnieuw werd gestart waarna de klachten weer terugkwamen.

Een klein aantal meldingen op Acecort ging over klachten die vermoedelijk ontstonden door overgevoeligheid voor een kleurstof of andere hulpstof in de tabletten. Naar aanleiding van deze meldingen schreef Lareb een bericht hierover welke werd voorgelegd aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd [4].

Dat in korte tijd een groot aantal meldingen op Acecort is binnengekomen, kan verklaard worden doordat patiënten na de registratie moesten overstappen van een doorgeleverde bereiding naar Acecort. Collegiaal doorleveren van eigen bereidingen is immers alleen toegestaan wanneer de huidige beschikbare en geregistreerde geneesmiddelen niet voldoen [5].

Lareb schreef eerder in 2020 een bericht over klachten die ontstonden door het wisselen van hydrocortisonproducten van verschillende doorleverende bereiders [6]. Dit geeft aan dat instelproblemen niet alleen kunnen ontstaan bij de omzetting naar Acecort, maar dat dit waarschijnlijk een algemeen probleem is wanneer er gewisseld wordt van hydrocortisonproduct.

Goede voorlichting

De klachten die optreden bij een te lage cortisolconcentratie zijn vaag en daarom lastig te herkennen. Een te late herkenning kan echter ernstige gevolgen hebben. Patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie krijgen in Nederland een uitgebreide educatie en coaching over hun aandoening zodat zij in staat zijn adequaat te reageren wanneer zij klachten krijgen die wijzen op een lage cortisolconcentratie. Desondanks blijkt dat patiënten de klachten die zij kregen na omzetting van het ene hydrocortisonproduct naar het andere, niet altijd op tijd herkenden of hier op tijd naar handelden, waardoor sommigen in een Addisoncrisis belandden. Het is onduidelijk of deze patiënten ervan op de hoogte waren dat er instelproblemen konden ontstaan.



De klachten die optreden bij een te lage cortisolconcentratie zijn vaag en daarom lastig te herkennen.

Bij het wisselen van hydrocortisonproduct is het nodig de patiënt ervan op de hoogte te stellen dat instelproblemen kunnen ontstaan. De patiënt moet geïnformeerd worden om na de overstap alert te zijn op klachten die wijzen op onder- of overdosering van hydrocortison. Tekenen van onderbehandeling (een naderende Addisoncrisis) zijn onder andere: moeheid, duizeligheid, misselijkheid, spierzwakte, buikpijn, diarree en concentratiestoornis [7]. Klachten van overbehandeling, zoals gewichtstoename, hoge bloeddruk en slaapstoornissen, treden met name op bij langdurige overdosering. Krijgt een patiënt klachten van onder- of overdosering dan moet hij of zij contact opnemen met de behandelend specialist. De specialist kan dan bepalen of het nodig is de hydrocortisondosering bij te stellen. Er zijn hydrocortisontabletten van 1 mg beschikbaar waarmee de gewenste dosering nauwkeurig kan worden getitreerd.

Staat een patiënt met bijnierschorsinsufficiëntie eenmaal goed ingesteld op een geregistreerd geneesmiddel met hydrocortison, dan is het wenselijk de patiënt op dit middel te houden. Niet alleen een eventueel klein verschil in gehalte, maar ook de mogelijke stress door een productwisseling kan deze patiënten ontregelen. De consequenties hiervan kunnen ernstig zijn.

Met de komst van de geregistreerde Acecort-tabletten is de productie van doorgeleverde bereidingen, met eenzelfde sterkte aan hydrocortison, gestopt. Patiënten kunnen dus niet meer terug naar het product dat zij eerst gebruikten. Indien in specifieke gevallen niet met het geregistreerde geneesmiddel kan worden uitgekomen, kan worden uitgeweken naar een op maat gemaakte bereiding [8]. Een duidelijke verslaglegging van de reden van uitwijken is hierbij vereist, waarbij het raadzaam is dat de afleverende apotheker vooraf (schriftelijk) overlegt met de zorgverzekeraar van de patiënt over de vergoeding van deze individuele bereiding.

Klachten bij instelproblemen

Belangrijk voor goede zorgverlening door de apotheker:

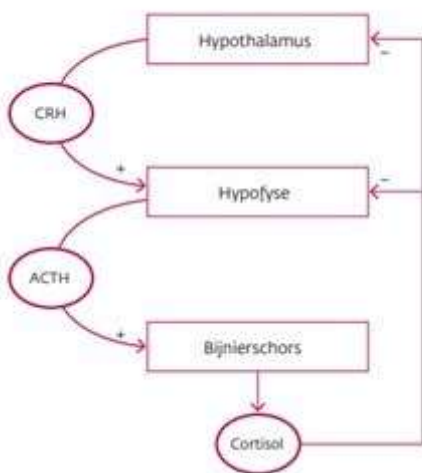
- Indien een patiënt met bijnierschorsinsufficiëntie door omstandigheden (bijvoorbeeld bij niet beschikbaar zijn van het gebruikte hydrocortisonproduct) een ander hydrocortisonproduct moet gebruiken, leg uit dat hij alert moet zijn op klachten die wijzen op onder- of overdosering. De patiënt moet contact opnemen met de specialist.

- Tekenen van onderbehandeling (naderende Addisoncrisis) zijn onder meer: moeheid, duizeligheid, misselijkheid, spierzwakte, buikpijn, diarree en concentratiestoornis.
- Klachten van overbehandeling treden met name op bij langdurige overdosering. Tekenen van overbehandeling: gewichtstoename, hoge bloeddruk en slaapproblemen.

Bijnierschorsinsufficiëntie, achtergrond informatie en verschillende soorten

Bijnierschorsinsufficiëntie is een potentieel levensbedreigende aandoening waarbij de productie van cortisol en soms aldosteron verlaagd of afwezig is.

De bijnierschors zorgt voor de productie en secretie van drie soorten hormonen: cortisol, aldosteron en androgenen. De invloed van de bijnier op de totale productie van androgenen is beperkt. Cortisol (een glucocorticoïd) is van belang voor de eiwit-, vet- en glucosetofwisseling. Het wordt ook wel het stresshormoon genoemd omdat het een rol speelt bij de snelle lichaamsrespons bij ontsteking of andere prikkels van buitenaf. Aldosteron (een mineralocorticoïd) grijpt aan in de nieren en is betrokken bij de water- en zouthuishouding en bij de bloeddrukregulatie. De cortisol- en androgeenproductie staan onder controle van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) waarbij de hormonen corticotropin-releasing hormone (CRH) en adrenocorticotroop hormoon (ACTH) een belangrijke rol spelen (zie ook figuur 1). Aldosteron valt buiten de HPA-as en wordt aangestuurd door het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.



Figuur 1: De HPA-as [9]

Verschillende vormen

Primaire bijnierschorsinsufficiëntie (zoals de ziekte van Addison) betreft aandoeningen van de bijnierschors zelf. De bijnierschors produceert dan geen of te weinig mineralocorticoïden en glucocorticoïden. Meestal is dit het gevolg van een auto-immuunadrenalitis, - er is sprake van een uitval van de bijnierschors door een ontsteking. De bijnier maakt dan meestal geen cortisol, geen aldosteron en geen androgenen meer aan [9,10].

Bij secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is de hypofyse aangedaan. De secretie van ACTH is verstoord en de bijnierschors wordt niet meer gestimuleerd om cortisol aan te maken. Dit kan

ontstaan door een tumor of als gevolg van een hypofyse operatie of radiotherapie.

Bij tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie is de hypothalamus beschadigd of uitgevallen. Er wordt geen of te weinig CRH aangemaakt en de hypofyse en bijnierschors worden niet meer gestimuleerd om cortisol aan te maken. Een vorm van tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie is steroïdgeïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie. Deze bijnierschorsinsufficiëntie is meestal het gevolg van langdurige toediening van exogene corticosteroiden. Hierbij is alleen de glucocorticoïdproductie verminderd [9,10]. Bij secundaire en tertiaire bijnierinsufficiëntie is de afgifte van aldosteron normaal.

Behandeling en begeleiding

De behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bestaat uit drie basisprincipes waarvan de eerste de basale substitutie van tekorten is. Cortisoldeficiëntie wordt gesubstitueerd met hydrocortison of cortisol. Meestal wordt hiervoor hydrocortison gebruikt, dat het meest lijkt op het natuurlijke cortisol. Met behandeling wordt geprobeerd om het circadiane cortisolritme ('s ochtends hoog-'s avonds laag) na te bootsen. Het meest gebruikte schema is 3x daags hydrocortison, bijvoorbeeld 10-5-5 mg. Ook met dit schema treedt zowel onder- en overdosering op met eventuele klachten waardoor aanpassingen noodzakelijk kunnen zijn. Het instellen luistert nauw en vereist deskundige begeleiding. Afhankelijk van het type bijnierschorsinsufficiëntie kan daarnaast ook suppletie van aldosteron (in de vorm van fludrocortison) en suppletie van androgenen (in de vorm van prasteron) nodig zijn.

Het tweede basisprincipe is crisismanagement ter voorkoming van een potentieel levensbedreigende Addisoncrisis. In stresssituaties (zowel fysieke als psychische) maakt het lichaam normaal gesproken extra cortisol aan. Ook dit proces is verstoord bij patiënten met een bijnierschorsinsufficiëntie. Bij ziekte (al dan niet met koorts), pijn, een medische ingreep, operatie of hevige mentale stress

moeten patiënten de dosis hydrocortison verhogen (extra tabletten of zelfs noodinjectie) om een Addisoncrisis te voorkomen. Een Addisoncrisis is een levensbedreigende situatie gekenmerkt door braken, buikpijn, lage bloeddruk en bewustzijnsverlies waarvoor acute behandeling met intraveneuze hydrocortison, meestal in het ziekenhuis, noodzakelijk is.

Patiënten kunnen een Addisoncrisis voelen aankomen, zij krijgen dan klachten zoals moeheid, duizeligheid, misselijkheid, spierzwakte, buikpijn, diarree en concentratiestoornis [7]. Dit is voor hen een signaal om de hydrocortison dosering op te hogen.

Educatie en coaching is het derde basisprincipe van de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie. Het is belangrijk dat de patiënt goed leert anticiperen op stressvolle omstandigheden en een (naderende) Addisoncrisis leert herkennen. Patiënten worden door een gespecialiseerd verpleegkundige hiertoe opgeleid en blijven hun leven lang onder controle van een internist-endocrinoloog [8]. Ook hun huisgenoten/mantelzorgers worden in de meeste gevallen opgeleid in herkenning van (naderende) stress en de noodzakelijk extra medicatie in dat geval. BijnierNET, een platform van patiënten en zorgverleners, speelt een belangrijke rol bij deze educatie (via website, bijeenkomsten), richtlijnontwikkeling (zorgstandaard) en belangenbehartiging. Op de informatieve en instructieve themapagina Nood en Spoed (www.bijniernet.nl/nood-en-spoed/) is onder andere informatie te vinden over noodmedicatie en maatregelen bij een Addisoncrisis.

Literatuur

1. Kwaliteitsstandaard Bijnieraandoeningen, November 2017: 5.5 Medicatie op maat. Via <https://www.bijniernet.nl/wp-content/uploads/2017/12/compleet.pdf>
2. Geneesmiddelinformatiebank via website van het CBG
3. Besluit Geneesmiddelenwet art. 3 en art. 7g
4. Signalering Lareb november 2011 en bijbehorende nieuwsbericht van december 2020, zie: <https://www.lareb.nl/news/klachten-na-overstap-naar-een-ander-hydrocortisonproduct>
5. Circulaire "Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers". 2019-01 IGJ

6. Signalering Lareb en bijbehorend nieuwsbericht van mei 2020, zie: <https://www.lareb.nl/news/bijwerkingen-bij-hydrocortison-preparaten-bereid-door-apothekers>
7. Website Nederlandse Hypofyse Stichting, via <https://www.hypofyse.nl/hoe-herken-ik-een-addisoncrisis.html>
8. Circulaire “Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers”. 2019-01 IGJ. Annex Geregistreerd adequaat alternatief
9. Laar F et al. Bijnierschorsinsufficiëntie, een alledaagse zeldzaamheid. Huisarts Wet 2016;59(11):494-7
10. Informatorium Medicamentorum, via de KNMP-Kennisbank. Geraadpleegd op 10-10-2020

M. Sonnenberg is apotheker werkzaam voor Bijwerkingencentrum Lareb. A. Horikx is apotheker bij het Geneesmiddel Informatie Centrum/ KNMP. J.G. Beun is manager/coördinator van BijnierNET. A. Franken is internist-endocrinoloog in Isala en lid klinische adviesraad Lareb.