

Katrina Maria Thomas

Dr. med.

Therapiebedingte Nebennierenrinden-Insuffizienz bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie

Geboren am 24.04.1974 in Salt Lake City, Utah, U.S.A.

Staats-Examen am 01.12.2004 an der Karls-Ruprecht-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Bettendorf

Diese Dissertationsarbeit ist die erste Arbeit, die die Auswirkungen einer Hydrocortison-Substitution nach Absetzen von hochdosierten Glukokortikoiden bezüglich der Morbidität von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) überprüfte. Hochdosierte Glukokortikoide wurden im Rahmen der ALL-BFM Therapie (Protokoll 95 und 2000) vier Wochen lang verabreicht und anschließend neun Tage lang ausgeschlichen. 35 Kinder mit ALL wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (n=23) erhielt Hydrocortison nach Absetzen von hochdosierten Glukokortikoiden. Gruppe 2 (n=12) wurde nicht substituiert. Die Daten wurden retrospektiv aufgearbeitet. Um Rückschlüsse auf die Nebennierenrinden(NNR)-Funktion zu ziehen, wurde auf vorliegende 8:00 Uhr basal Cortisolwerte, bei beiden Gruppen innerhalb der 8 Wochen nach Absetzen von hochdosierten Glukokortikoiden zurückgegriffen. Zusätzlich lag bei manchen Patienten der Gruppe 2 eine Überprüfung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HPA-axis) mittels Metopiron-Test vor. Dauer des Klinikaufenthaltes und Anzahl von Komplikationen wurden während der 8 Wochen nach Absetzen von hochdosierten Glukokortikoiden dokumentiert und später verglichen, um zu prüfen, ob sich eine Hydrocortison-Substitution positiv auf den klinischen Verlauf auswirkt.

Alle Kinder, mit vorliegenden Cortisolwerten, zeigten eine NNR-Insuffizienz nach Absetzen der hochdosierten Steroide. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Patienten der Gruppe 2 eine schnellere Erholung der NNR als die der Gruppe 1 aufwiesen. Dieser Unterschied könnte möglicherweise auf die Hydrocortison-Substitution zurückgeführt werden. Die Mehrzahl der Patienten hatten zwischen 2 und 4 Wochen nach Absetzen der

hochdosierten Glukokortikoide ein basal Cortisol $>5 \mu\text{g/dL}$. Bei Gruppe 2 hatten neun von 11 ein basal Cortisol $>5 \mu\text{g/dL}$, während bei Gruppe 1 das Cortisol bei neun von 15 Patienten über diesem Wert lag. Bei fünf Kindern der Gruppe 2 wurde der Metopiron-Test erfolgreich durchgeführt. Vier dieser Kinder zeigten 2-4 Wochen nach Absetzen der Steroide eine intakte HPA-axis (nach Kriterien des Steroidlabors).

Diese Arbeit deutet darauf hin, dass die Substitution von Hydrocortison nach Absetzen hochdosierter Glukokortikoide einen günstigen Effekt auf den klinischen Verlauf hat. Die Kinder, die Hydrocortison erhielten, hatten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt, erlitten weniger und auch leichtere Komplikationen und hatten dadurch eine bessere Lebensqualität. Eine Substitutionsdauer von 34-48 Tagen scheint sich günstiger auf den klinischen Verlauf auszuwirken, als eine Substitutionsdauer von <29 Tagen. Eine etwas höhere Anfangsdosis von $16 \text{ mg/m}^2/\text{Tag p.o.}$ zeigte keine Vor- oder Nachteile gegenüber einer Anfangsdosis von $11 \text{ mg/m}^2/\text{Tag p.o.}$. Durch die niedrigere Anzahl von Komplikationen bei Gruppe 1 kam es auch seltener zu Verzögerungen der ALL-BFM Therapie. Verzögerungen in der Therapie können evtl. einen Anstieg der resistenten Leukämiezellen verursachen, der wiederum zu Rezidiven und einer erhöhten Mortalität führen kann. Die Verwendung von Hydrocortison kann aber Nachteile haben. Die chronische Verwendung von Hydrocortison könnte evtl. zu einer Glukokortikoidrezeptor-„down“-Regulation führen. Dies würde die nachfolgenden Therapieelemente, die Steroidegaben beinhalten, in ihrer Wirkung schwächen, was auch zu einem Anstieg von Rezidiven führen könnte.

Die Ergebnisse der Gruppe 2 deuten darauf hin, dass Anzahl und Schwere der Komplikationen mit dem Ausmaß der Hypocortisolämie zusammenhängt. Die Patienten der Gruppe 2 erlitten mehr und schwerere Komplikationen als die der Gruppe 1, ein Viertel dieser Komplikationen traten gleich am ersten Glukokortikoid-freien Tag auf, als die Hypocortisolämie am ausgeprägtesten war. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Studien gemacht, die sich mit der NNR-Funktion von Kindern mit ALL beschäftigten.

Eine Schwäche unserer Arbeit liegt in der biochemischen Erhebung der NNR-Funktion, da diese bei den meisten Patienten nur anhand von 8:00 Uhr basal Cortisol ermittelt wurde. Hinzu kommt, dass dieser Cortisolwert nicht bei allen Patienten vorlag und dadurch nur eine deskriptive Auswertung möglich war. Hierdurch konnte keine definitive Aussage über die Erholungszeit der NNR gemacht werden. Jedoch erlaubten die basal Cortisolwerte im Zusammenhang mit den Ergebnissen der wenigen Metopiron-Tests die Annahme, dass die Erholungszeit der NNR-Funktion der Kinder höchstwahrscheinlich zwischen 1-8 Wochen lag, damit im Bereich von bisherigen Ergebnissen anderer Studien auf diesem Gebiet.

Kinder mit ALL sind durch ihre Grunderkrankung, die Therapie und Infektionen in hohem Maße Stress ausgesetzt und deswegen auf eine ausreichende NNR-Funktion bzw. einen normalen Cortisol-Plasmaspiegel angewiesen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass der neuntägige Ausbau von hochdosierten Glukokortikoiden in der ALL-BFM Therapie nicht ausreicht, um die Morbidität einer NNR-Insuffizienz zu vermeiden. Eine weitere Therapieoptimierung der ALL-BFM Therapie diesbezüglich wäre angebracht. Außer unserer Arbeit gibt es bisher keine andere, die geprüft hat, ob eine Hydrocortison-Substitution nach Absetzen hochdosierter Glukokortikoiden die Morbidität bei Kindern mit ALL senkt. Es muss abgewartet werden, ob weitere Studien unsere Ergebnisse bestätigen. Ist dies der Fall, sollten eine regelmäßige Hydrocortison-Substitution nach Absetzen von synthetischen Glukokortikoiden und zusätzliche Stressdosen als fester Bestandteil in das ALL-BFM Therapieprotokoll aufgenommen werden.