

PJ Nicholoff Steroïden Protocol

Achtergrond/waardebepaling

De normale (basale) afscheiding van cortisol in de bijnier is ongeveer 5-7 mg/m²/dag of 8-10 mg/dag voor volwassenen. Deze hoeveelheid neemt toe tijdens lichte aandoeningen of operaties tot ongeveer 50 mg/dag (5x de normale fysiologische afscheiding). Deze geringe stijgingen dalen tot het startpunt binnen 24 uur na eenvoudige chirurgie. Bij meer complexere chirurgische ingrepen, blijken de cortisol reacties toe te nemen tot 75-150 mg/dag (10x de normale fysiologische afscheiding), die dalen tot startpunt in ongeveer 5 dagen.

Corticosteroïden worden voorgeschreven voor meerdere diagnoses bij een breed scala van patiënten. Langdurige toediening van corticosteroïden kan leiden tot onderdrukking van de hersen-bijnierschors-as (HPA-as). Snelle daling of het abrupt stoppen van langdurige corticosteroïden therapie of bij hoge doseringen, kan leiden tot secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (onderdrukking van de HPA-as) en ontweningsverschijnselen door gemis van steroïden. Herstel van onderdrukking van de HPA-as na stopzetting corticosteroïden kan lang duren (mogelijk 6 tot 12 maanden) en kan variëren door doseringen, doseringsschema's en duur van corticosteroïden therapie. Omdat er een grote individuele variatie is in gevoeligheid voor onderdrukking van de HPA-as door chronisch gebruik van exogene corticosteroïden, is het niet met zekerheid te voorspellen hoe patiënten hierop zullen reageren. Tegenwoordig dient men aanvullende stressdoseringen corticosteroïden toe aan patiënten met onderdrukte HPA-as in de peroperatieve periode en gedurende acute ziekte om een acute bijnierschorsinsufficiëntie of shock (bijnier crisis) te voorkomen.

Definiëren van patiënten met onderdrukte HPA-as

Aanbevelingen wijken enigszins af bij het definiëren van een patiënt met onderdrukte bijnier, maar algemene richtlijnen zijn hieronder te vinden (Tabel 1):

Prednison dosis Equivalent/dag - Volwassenen	Prednison Dosis Equivalent/Dag - Kinderen	Onderdrukking van de HPA-as?
5mg/dag of minder	3 mg/m ² /dag of minder	Meestal niet onderdrukt
5 - 20 mg/dag	3-12 mg/m ² /dag	Kan onderdrukt zijn. ACTH stimulatietest wordt aanbevolen of een aanvullende dosis.
20 mg/dag gedurende >10 dagen of meer	12 mg/m ² /dag prednison gedurende > 10 dagen of meer	Onderdrukt. Geef aanvullende dosis.

Patiënten die ziekte adequate doseringen corticosteroïden krijgen (minimaal 10 keer boven de fysiologische dosis cortisol) hebben meestal geen stressdosering nodig als de gebruikelijke dagelijkse dosering wordt voortgezet. Patiënten die fysiologische onderhoudsdosering krijgen van hydrocortison voor primaire ziekte van de HPA-as hebben aanvullende therapie nodig.

Overleg met de endocrinoloog wordt aanbevolen voor vragen of zorgen.

Aanbevelingen voor aanvullende doseringen worden algemeen ingedeeld in de ernst van het ongemak (stress) die de patiënt kan ervaren (medisch of chirurgisch).

Aanvullende doseringen steroïden zijn gebaseerd op mate van stress.

Corticosteroïden Stress Doseringen:

Medisch/Chirurgische Stress	Corticosteroïden Dosering DvO*	Postoperatief verminderingdosering
Mild (lokale verdoving, < 1 uur) (voorbeeld liesbreuk, tandtrekken, colonscopie), griep, misselijkheid/overgeven, milde diarree)	25mg of 30-50 mg/m ² oraal (als oraal mogelijk is) of IV hydrocortison of equivalent.	Geen Hervat onderhoud fysiologische dosis van hydrocortison wanneer ziekte, pijn of koorts minder wordt.
Gemiddeld (e.g. meerdere tanden extractie, breuk, longontsteking)	50mg of 50-75 mg/m ² IV hydrocortison of equivalent	25 mg Q 8 of 50-75 mg/m ² /dag ÷ q 6 uren X 24 uur. Temper tot baseline gedurende 1-2 dagen.
Ernstig (b.v. septische shock, meervoudige trauma/breuken of ernstige brandwonden, ernstige systemische infecties, grote operaties, alveesklier ontsteking, orthopedische operaties inclusief open verwijdering, inclusief open reductie, scoliose operatie, etc.)	100mg of 100 mg/m ² /dosering middels IV hydrocortison of equivalent	50 mg IV Q 8 of 100 mg/m ² /dag ÷ q 6 uren X 24-48uren. Temper tot baseline gedurende 1-3 dagen (continue stress dosering wanneer fysieke stress (koorts of pijn) blijft.

- DvO=Dag van Operatie

Patiënten met hoge dosis tweewekelijkse corticosteroïden-schema:

- Als patiënten die een tweewekelijkse doseringsschema hebben, niet in staat zijn oraal corticosteroïden in te nemen gedurende een tijd terwijl ze corticosteroïden moeten nemen (door misselijkheid, braken, diarree), etc.), moeten patiënten intraveneus stress doseringen krijgen zoals hierboven aangegeven.
- Als patiënten die een tweewekelijkse doseringsschema hebben een gemiddelde of grote operatie (stress) ondergaan, moet het cortisolgehalte bepaald worden en is het aanbevolen de stressdosering te volgen zoals in de bovenstaande tabel is aangegeven.
- Er bestaat geen literatuur voor de bovenstaande aanbevelingen. The aanbevelingen zijn gebaseerd op de opinie van experts en de praktijk.

Aanbeveling voor het stoppen met corticosteroïden therapie:

Hieronder een aanbeveling voor het verminderen van chronische corticosteroïden (m.n. in een poliklinische setting):

Start op een maandag, geef een 20-25% lagere dosering corticosteroïden gedurende 2 weken (of langer)

- Als meerdere dagelijkse doseringen worden genomen, start eerst met het verminderen van meerdere dagelijkse doseringen naar één ochtend dosering
 - Reduceer de dosering weer met 20-25% voor 2 weken (of langer) en ga verder met dit schema
 - Doorgaan tot de dosis bijna de fysiologische (natuurlijke) dosis is (3 mg/m²/dag van prednison of 3,6 mg/m²/dag van deflazacort)
- Wanneer de fysiologische dosis is bereikt, vervang corticosteroïden met kortwerkende vorm van corticosteroïden of hydrocortison (12 mg/m²/dag hydrocortison)
- Dit zorgt ervoor dat de patiënt voorzien is van hydrocortison, te gebruiken als stress dosering indien nodig in tijden van stress na het stoppen met steroïden
- Continueer met verminderen met 20-25% elke week (of langer)
- Geef om de dag gedurende 2 weken (of langer)
- Stop
- **MONITOR ZEER NAUWKEURIG OP SIGNALEN VAN SHOCK (BIJNIEER CRISIS)**
(zie hieronder)
- wijs ouders op tekenen/symptomen van de bijnier crisis
- Als patiënten symptomen hebben van bijnierschorsinsufficiëntie tijdens het verminderen, moet met de dosering steroïden voorafgaand aan het verminderen langer worden doorgegaan.

ALS DE PATIËNT EEN ERNSTIGE ZIEKTE/LETSEL HEEFT TIJDENS HET VERMINDEREN, HEEFT MEN EEN "STRESS DOSERING" CORTICOSTEROÏDEN NODIG

- Moedig ouders door te gaan met het melden van ernstige gebeurtenissen, tot 1 jaar na het stoppen
 - De stress dosering hydrocortison is 30-50 mg/m²/dag of hoger, voor grote stress (zie Tabel 2)
 - Patiënten moeten naar de spoedeisende hulp gaan als er serieuze symptomen van een bijnier crisis zijn. Serum elektrolyten met bloedglucose en cortisol niveau moeten bepaald worden.
 - Patiënten dienen een kinderendocrinoloog te zien voor evaluatie van HPA-as tijdens het stop proces van corticosteroiden therapie.

Patiënten met hoge dosering tweewekelijkse corticosteroiden:

- Het is aanbevolen dat patiënten die verkiezen te stoppen met het gebruik van twee maal per week corticosteroiden, doen dit onder begeleiding van een neuroloog en/of endocrinoloog.
- Er bestaat geen literatuur voor deze aanbevelingen. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert advies en praktijk.

Testen HPA-as:

- Na het bereiken van de halve fysiologische dosis (5-6 mg/m²/dag van hydrocortison of 1-1,5 mg/m²/dag prednison), ochtend serum cortisol en ACTH moet maandelijks bepaald worden (kan ook minder vaak gedaan worden), tot normale niveaus zijn bereikt.
- Als baseline ochtend serum ACTH en cortisol normaal zijn, stop met de corticosteroiden en doe de snelle ACTH stimulatie test maandelijks tot post-stimulatie cortisol reactie normaal is (post-stimulus niveau > 20 Mg/dL). Wanneer dit punt is bereikt, kan ervan worden uitgegaan dat de HPA-as hersteld is.

Wijziging van boven genoemde protocol:

- Vermijd maandelijks ochtend serum cortisol en ACTH en doe een ACTH stimulatie test 3 maanden na de stopzetting van corticosteroiden.
- Gedurende deze tijd (3 maanden voor het verkrijgen van ACTH stimulatie test), moeten patiënten stress doseringen nemen tijdens stressmomenten.
- Als resultaat van de ACTH stimulatie test abnormaal is (piek cortisol < 20), zullen patiënten stress doseringen hydrocortison moeten blijven nemen ten tijde van stress. (Herhaal de ACTH stimulatie test na 1 à 2 maanden en een verpleegkundige zal gezinnen dit moeten leren te doen.)

Alternatief, wanneer laboratorium tests niet uitgevoerd kunnen worden:

- Patiënten die gedurende een langere periode corticosteroiden hebben gebruikt, kunnen beschouwd worden als dat ze een onderdrukking van de HPA-as hebben tot en met 1 jaar na het stoppen van corticosteroiden. Zij hebben dus hydrocortison stress dosering nodig gedurende stress momenten.

Risicofactoren voor de bijnier crisis:

- Dehydratatie
- Infectie en andere fysieke stress
- Schade aan de bijnieren en hypofyse
- **Te plotseling stoppen met de behandeling** van glucocorticoïden medicatie zoals prednison hydrocortison
- Chirurgie
- Trauma

Symptomen van de bijnieren crisis kunnen bestaan uit een of meer van de volgende:

- abdominale pijn
- Shock
- Verwarring of coma
- Dehydratatie
- Duizelig of een licht gevoel in het hoofd
- Moeheid
- Flank pijn
- Hoofdpijn
- Hoge koorts
- verlies van eetlust
- verlies van bewustzijn
- lage bloeddruk
- Misselijkheid
- Ernstige verzwakking
- Snelle hartslag
- Snelle ademhaling (zie tachypneu)
- Langzame, trage beweging
- Ongebruikelijk en overmatig zweten in gezicht of palmen
- Braken

Onderzoeken en Tests

Testen die kunnen worden aangevraagd om de diagnose van acute bijnier crisis te kunnen stellen, zijn:

- ACTH (cosyntropin) stimulatie test
- Cortisol gehalte
- Suikerspiegel in bloed
- Serum kalium
- Serum natrium
- Serum pH

Corticosteroiden Conversie Tabel

Medicatie	Equivalent doses
Cortison	25 mg
Hydrocortison	20 mg
Deflazacort	6 mg
Prednison	5 mg
Methyl prednison	4 mg
Triamcinolon	4 mg
Betamethason	0.75 mg
Dexamethason	0.75 mg

Referenties

1. Hallman MR, Head DE, Coursin DB, Joffe AM. (2013) When and why should perioperative glucocorticoid replacement be administered? Evidence-Based Practice of Anesthesiology. Philadelphia, PA. Elsevier.
2. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. Arch Surg. 2008;143(12):1222-1226.
3. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. Med Clin N Am. 2009;93:1031-1047.
4. Jaffer AK, Grant PJ. Perioperative Medicine: Medical Consultation and Comanagement. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.;2012
5. Hamrahian AH, Roman S, Milan S. The surgical patient taking glucocorticoids. In: UpToDate, Martin KA, Collins KA (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:491-551
7. Patient/Parent information: Acute adrenal crisis.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000357.htm>

Met dank aan:

St. Vincent's Hospital, Indianapolis, IN
Dr. Philip Zeitler, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO
Dr. Sasigarn Bowden, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
Dr. Doug Biggar, Holland Bloorview Kids Rehab, Toronto, ON
Dr. Jerry Mendell, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
Dr. Anne M. Connolly, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO

Ter ere van Philip James "PJ" Nicholoff, voor zijn bijdrage aan de wereldwijde Duchenne gemeenschap.