

N3 aanbeveling 2021 Indicatie hydrocortison stress schema na behandeling met postnatale corticosteroiden

Deze aanbeveling werd ontwikkeld door Angela van Zijl, neonatoloog i.o. UMC Utrecht, Moniek van de Loo, neonatoloog Amsterdam UMC, en Martijn Finken, kinderendocrinoloog Amsterdam UMC, in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Deze aanbeveling werd geaccordeerd door de N3 aanbevelingen werkgroep in Januari 2023.

Betrokken NICU verpleegkundige: Kim Tiemessen, Amsterdam UMC

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten opgenomen op de NICU met blootstelling aan postnatale corticosteroiden. Deze aanbeveling is niet van toepassing op pasgeborenen waar op basis van klinische gronden al wordt getwijfeld over de functie van de bijnier.

Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de

ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

Samenvatting

Indicatie hydrocortison stress schema

Ten aanzien van een hydrocortison stress schema na behandeling met postnatale corticosteroiden wordt het volgende geadviseerd:

1. In het kader van preventie van BPD / weanen van de beademing

- Geef aan pasgeborenen met blootstelling aan 1 kuur postnatale dexamethason (cumulatieve dosering 1,65 mg/kg in 14 dagen) geen standaard, preventief, stress schema.
- Na een 2^e of verlengde kuur, met een hogere cumulatieve dosering dexamethason (cumulatieve dosering $\geq 3,3$ mg/kg), kan in geval van stress een hydrocortison stress schema overwogen worden binnen 2 maanden na het beëindigen van de blootstelling aan exogene steroïden. Alternatief is het doen van een ACTH test om onderdrukking van de bijnierschors aan te tonen dan wel uit te sluiten.
- In het uitzonderlijke geval dat 3 of meer kuren dexamethason zijn gegeven (cumulatieve dosering $\geq 4,95$ mg/kg) lijkt er een reëel risico op bijnierschorsonderdrukking en wordt geadviseerd een stress schema corticosteroiden voor te schrijven in geval van stress of ziek worden binnen 2 maanden na het beëindigen van de blootstelling aan exogene steroïden. Ook hier is het doen van een ACTH test om een onderdrukking van de bijnier aan te tonen dan wel uit te sluiten een alternatief.
- Er zijn geen studies over bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen na blootstelling aan hydrocortison. Ter overweging in het kader van gebruik van hydrocortison (72,5 mg/kg voor 22 dagen) in plaats van dexamethason: dexamethason is 25x zo potent als hydrocortison. Bij omrekening van de cumulatieve dosis van hydrocortison naar dexamethason in de verschillende NICU's is er sprake van een hogere dosering (72,5 mg/kg hydrocortison is equipotent met 2,9 mg/kg dexamethason). Gezien dit nog

steeds een relatief lage dosis in een relatief korte periode is, wordt geadviseerd om na 1 kuur postnatale hydrocortison geen standaard stress schema voor te schrijven. Echter na een tweede of verlengde kuur (cumulatieve dosering $\geq 145\text{mg/kg}$ hydrocortison) kan een stress schema worden overwogen, naar analogie met het advies bij dexamethason.

2. In het kader van hypotensie en post-detubatie stridor

Voor de kortere blootstelling aan exogene steroïden in het kader van hypotensie of een post-detubatie stridor is er geen ondersteunende literatuur om standaard een stress schema te hanteren.

ACTH test

Het advies, gebaseerd op de aanwezige literatuur en expert opinion, voor het uitvoeren van een low-dose ACTH test is als volgt:

Bepaling: 1 μg (low-dose) synthetisch ACTH intraveneus geven waarna cortisol wordt bepaald op $t=0$, $t=30$, $t=60$ minuten.

Interpretatie uitslagen: Een piek cortisol van $> 480 \text{ nmol/l}$ (afhankelijk van de gebruikte immuno-assay) op 1 van de gemeten momenten toont aan dat er geen sprake is van bijnierschorsonderdrukking. Bij een lagere piekwaarde, ook als er wel een redelijke stijging van het cortisol is, kan een bijnierschorsinsufficiëntie niet worden uitgesloten. Voor interpretatie van lagere piekwaarden dient overleg plaats te vinden met de kinderendocrinoloog. Factoren die de testuitslagen negatief kunnen beïnvloeden moeten dan meegewogen worden, zoals amenorroeduur, postnatale leeftijd en timing van de test ten opzichte van de kuur.

NB. Indien een ACTH test wordt afgenomen, is het advies om dit tenminste 7 dagen na het staken van de postnatale corticosteroiden te verrichten, aangezien bij eerdere bepaling de pasgeborene nog beschermd kan zijn door de exogene toediening van corticosteroiden en de testuitslag niet betrouwbaar is.

Behandeling

Indien er sprake is van onderdrukking van de HPA as, zal er in situaties van stress mogelijk onvoldoende eigen aanmaak van cortisol zijn om de stress adequaat op te vangen. De behandeling hiervan bestaat uit het suppleren van cortisol in situaties van stress, het zogenaamde stress schema.

Situaties van stress die in de neonatologie regelmatig voorkomen zijn: sepsis, operatie, ROP laser en koorts > 38 graden Celsius. Er zijn geen studies die onderzocht hebben of vaccinatie ook een dussdanige stressfactor is dat een stress schema geïndiceerd zou kunnen zijn. Het advies is om een stress schema steroïden dan ook alleen te geven indien er sprake is van koorts na een vaccinatie. Indien een kind tekenen van een bijnierschorsinsufficiëntie vertoont, moet er uiteraard gedacht worden aan mogelijke bijnierschorsonderdrukking en is een therapeutische corticosteroidenbehandeling geïndiceerd. Dit valt buiten het bestek van deze aanbeveling. Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie in situaties van stress bestaat uit de toediening van glucocorticoïden (4).

Bij gebrek aan bewijs, waarbij in de literatuur voor hydrocortison doseringen van 1-5 mg/kg/dag worden aangegeven, wordt geadviseerd 3 mg/kg/dag aan te houden totdat er meer literatuur bekend is.

Het stress schema met hydrocortison (oraal of intraveneus) ziet er dan als volgt uit:

Dag 1: 3mg/kg/dag in 3 giften

Dag 2: 2mg/kg/dag in 2 giften

Dag 3: 1mg/kg/dag in 1 gift

Dag 4: Stop

Dit is een voorbeeld stress schema. Echter is een stress schema ook afhankelijk van o.a. de duur van het stressmoment. Bekijk per individuele patiënt, en pas zo nodig het schema aan. NB. Dit is afwijkend van het kinderformularium gezien het een andere patiëntenpopulatie en indicatie gaat.

Afkortingen en definities

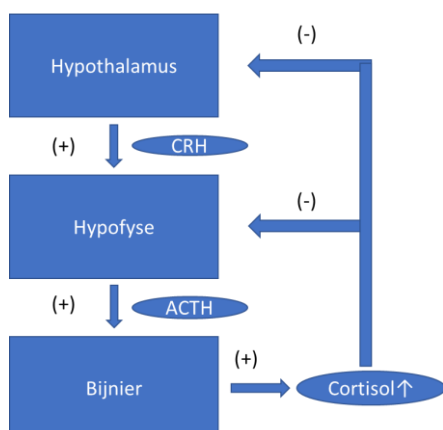
Definities

Corticosteroiden: bijnierschorshormonen kunnen worden onderverdeeld in glucocorticoiden, mineralocorticoiden en androgenen. In deze aanbeveling spreken we alleen over glucocorticoiden. Synthetische glucocorticoiden hebben een zeer breed werkingsspectrum, analoog aan het endogene cortisol. Ze worden onder andere gebruikt vanwege hun ontstekingsremmende en immunosuppressieve werking (1).

Bijnierschorsinsufficiëntie: het ziektebeeld waarbij de cortisol concentratie niet adequaat stijgt in reactie op stress of ziekte (2).

Hypothalamus – Hypofyse – Bijnier as (HPA-as): Corticotropin releasing hormone (CRH) uit de hypothalamus stimuleert de hypofyse tot productie van adrenocorticotropic hormone (ACTH). ACTH stimuleert de bijnier tot productie van cortisol. Er is hier sprake van negatieve feedback, wat inhoudt dat als het cortisol niveau stijgt, de CRH en ACTH waarden dalen zodat het cortisol niet blijft doorstijgen (3). Ook exogeen toegediende corticosteroiden geven centrale feedback inhibitie, met andere woorden: de eigen bijnierfunctie wordt onderdrukt door de exogene toediening van corticosteroiden. Zie figuur 1.

Figuur 1:



Afkortingen

95% BI	95% betrouwbaarheidsinterval
ACTH	Adrenocorticotropie hormone
BPD	Bronchopulmonale dysplasie
CBG	Corticosteroid binding globulin
CRH	Corticotropin releasing hormone
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfaat
GR	Glucocorticoid receptor
HPA-as	Hypothalamus – Hypofyse – Bijneras
NICU	Neonatale Intensive Care Unit

Stressschema

A. Epidemiologie en achtergrond

Bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen en ontwikkeling van de HPA-as

Relatieve bijnierschorsinsufficiëntie is een regelmatig voorkomend probleem op de NICU. Het treedt met name in de eerste levensweek op als de HPA-as tekortschiet voor de productie van cortisol benodigd voor de mate van stress of ziek zijn.

De klinische presentatie hiervan is met name refractaire hypotensie, maar af en toe ook braken, hypoglycemie, oligurie en electrolytproblemen, zoals hyponatriëmie en hyperkaliëmie. (2, 4).

Bij een vroeggeboorte is de HPA-as nog volop in ontwikkeling (2, 3). Reeds vroeg in de zwangerschap start de foetale zone van de bijniercortex met de productie van DHEA-S en andere androgenen, die als precursor dienen voor placentair estriol. Pas later is de foetale bijnierschors in staat om cortisol en aldosteron te vormen (4). Na een vroeggeboorte kan de productie van cortisol nog lange tijd achterblijven door immaturiteit van bijnierschorsenzymen die verantwoordelijk zijn voor de biosynthese van cortisol, in het bijzonder 11 β -hydroxylase (wat de omzetting van 11-deoxycortisol naar cortisol katalyseert) (5).

Daarnaast is er in de allerlaatste fase van de zwangerschap sprake van een amplificatie van placentaire CRH-secretie, waardoor de activiteit van de foetale bijnierschors fors toeneemt. Dit, in combinatie met een toename in de transplacentaire overdracht van maternaal cortisol, leidt tot een (tijdelijke) onderdrukking van foetaal hypothalaam CRH, waardoor in de eerste levensweek de cortisolrespons op ziekte of stress ontoereikend kan zijn, wat het risico op relatieve bijnierschorsinsufficiëntie vergroot (2).

Samengevat is de beperking in de cortisolsecretie bij pasgeborenen terug te voeren op meerdere niveaus van de HPA-as.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat de stressrespons 2 weken na premature geboorte deels hersteld is, duurt het nog tot de uitgerekende datum dat het serum cortisol een niveau heeft

dat vergelijkbaar is met dat van a terme geboren (6, 7). Na geboorte is er nog geen circadiaan ritme in de cortisolsecretie. Dit ontstaat waarschijnlijk pas na 1 maand postterm (7). Langdurige toediening van corticosteroiden onderdrukt de eigen bijnierschorsfunctie. Dit wordt veroorzaakt door toegenomen feedback inhibitie. Door exogene toediening van corticosteroiden worden neuronen in de hypothalamus geblokkeerd in de productie en opslag van CRH. Daarnaast vindt er downregulatie plaats van CRH-receptoren in de hypofyse en wordt er minder ACTH opgeslagen. Door het ontbreken van ACTH-stimulatie, vermindert de expressie van enzymen die betrokken zijn bij de biosynthese van glucocorticoiden. Tevens zorgen lage ACTH-niveaus op gegeven moment voor atrofie van de bijnierschors. Hierdoor wordt ook de reserve van cortisol in de bijnier verlaagd. Dit draagt bij aan het risico op een bijnierschorscrisis zodra de exogene glucocorticoiden toediening gestaakt wordt. Het risico hierop is groter bij langdurige toediening, hogere cumulatieve dosis en indien er sneller wordt afgebouwd (8).

Synthetische glucocorticoiden kennen een snelle absorptie en een goede orale biologische beschikbaarheid van 60-100%. Meer dan 90% van het endogene cortisol wordt gebonden aan albumine of corticosteroid binding globulin (CBG). De binding van synthetische corticosteroiden aan transporter-eiwitten varieert per middel. Het ongebonden deel is biologisch actief en passeert de celmembraan. In het cytoplasma bindt het glucocorticoid aan de glucocorticoid receptor (GR), waardoor er een biologisch effect (meestal gen-transcriptie) plaatsvindt. Bij een hogere steroidconcentratie kan CBG verzadigd raken, waardoor de ongebonden, biologisch actieve fractie groter is. Bij prematuren en zieke neonaten is het CBG relatief laag. Ook bij gegeneraliseerd eiwitverlies kan een laag CBG ontstaan. In dit geval is gemeten cortisol ook laag. Het ongebonden, biologisch actieve deel, kan hierbij echter normaal zijn. Deze vrije ongebonden fractie is moeilijk te kwantificeren in het laboratorium. Glucocorticoiden worden gemetaboliseerd in de lever. Na glucuronidering of sulfatering vindt renale excretie van steroid metabolieten plaats. Bij premature pasgeborenen is niet duidelijk

wat de invloed van nog beperkte maturatie van lever en nieren is op de werking van systemische corticosteroiden (8).

Exogene glucocorticoiden op de NICU

Er zijn verschillende corticosteroiden die gebruikt kunnen worden met verschillende toedieningsroutes. Deze aanbeveling gaat over de gevolgen voor de bijnierfunctie van blootstelling aan systemisch toegediende corticosteroiden. Op de NICU's in Nederland worden systemische postnatale corticosteroiden met name gegeven bij de volgende indicaties:

- 1) Preventie van bronchopulmonale dysplasie (BPD) / weanen van de beademing
- 2) Hypotensie
- 3) Post-detubatie stridor

1) Preventie van BPD / weanen van de beademing

Er wordt op de Nederlandse NICU's gebruik gemaakt van zowel hydrocortison als dexamethason voor deze indicatie. Indien hydrocortison wordt gebruikt is de cumulatieve dosering 72,5 mg/kg in een afbouwschema over totaal 22 dagen. Indien dexamethason wordt gebruikt is de cumulatieve dosering doorgaans 1,65 mg/kg in een afbouwschema over totaal 14 dagen. In 1 centrum wordt een lagere cumulatieve dosering dexamethason gebruikt (0,9 mg/kg) en in sommige centra wordt de kuur bij goede respons ingekort tot 7 dagen, wat ook resulteert in een lagere cumulatieve dosering (1,05 mg/kg).

2) Hypotensie

Alle NICU's gebruiken voor hypotensie hydrocortison. In de meeste centra is er geen vast schema, maar wordt gedoseerd afhankelijk van de klinische symptomen en de reactie van de patiënt. Over het algemeen komt het neer op een cumulatieve dosering rond de 15 mg/kg in 5 dagen. Er wordt niet altijd een afbouwschema gebruikt.

3) Post-detubatie stridor

Voor deze indicatie wordt door alle NICU's dexamethason gebruikt. De cumulatieve dosering varieert van 0,25 tot 3 mg/kg, doorgaans in 1 tot enkele dagen.

Voor meer informatie over het beleid omtrent de toediening van postnatale steroïden in de verschillende NICU's zie bijlage 1.

Zoals beschreven, worden op de NICU's in Nederland zowel hydrocortison als dexamethason gebruikt. Dexamethason heeft een veel sterkere anti-inflammatoire werking dan hydrocortison. Hydrocortison heeft ook een milde mineralocorticoïde werking. De anti-inflammatoire activiteit van dexamethason is 25x zo groot als die van hydrocortison (1).

Er is nog weinig bekend over de duur van herstel van de HPA-as na corticosteroïd toediening. Hierdoor is niet duidelijk of er een noodzaak is tot het geven van een hydrocortison stress schema in geval van stress bij mogelijke bijnierschorsinsufficiëntie na blootstelling aan postnatale corticosteroïden. Doel van deze aanbeveling is om met de huidige evidence en expert opinion een aanbeveling te kunnen doen.

B. Preventie

Herstel van de HPA-as na blootstelling aan exogene glucocorticoïden is afhankelijk van meerdere factoren, zoals totale cumulatieve dosis en duur van behandeling. In de review van Htun et al (9) wordt beschreven dat experts het erover eens zijn dat bijnierschorssuppressie onwaarschijnlijk is als een patiënt gedurende minder dan 10 dagen is behandeld met een glucocorticoïd.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een afbouwschema, waarbij de dosering geleidelijk verlaagd wordt, het risico op bijnieronderdrukking verlaagt. Er zijn echter geen specifieke richtlijnen voor een afbouwschema in de neonatologie (8).

C. Diagnostiek

De literatuur is niet eenduidig over wanneer er gesproken mag worden van een bijnierschorsinsufficiëntie. Meerdere onderzoeken zijn beschreven voor de diagnostiek.

Cortisol

Bepaling

In tegenstelling tot oudere kinderen en volwassenen hebben pasgeborenen nog geen circadiaan ritme (6). Het bepalen van cortisol kan dus op een willekeurig tijdstip worden gedaan.

Normaalwaarden

Er is weinig bekend over normaalwaarden van cortisol bij pasgeborenen in het algemeen en bij premature pasgeborenen in het bijzonder. In het verleden werd vaak een afkapwaarde van 414 nmol/l gebruikt voor het vaststellen van bijnierschorsinsufficiëntie. Greaves et al en Al Saedi et al onderzochten referentiewaarden van onder andere cortisol bij prematuren (7, 11).

<i>Greaves et al (7)</i>	<i>AD duur</i>	<i>Gemiddelde cortisolwaarde nmol/l (95% BI)</i>	
	23-26weken	1 ^e levensweek	317 (31-3132)*
		6 ^e levensweek	89 (18-442)
	27-29 weken	1 ^e levensweek	185 (21-1658)*
		6 ^e levensweek	83 (18-380)
<i>Al Saedi (11)</i>	<i>AD duur</i>	<i>Gemiddelde cortisolwaarde nmol/l (range, SD)</i>	
	< 31 weken	1 ^e levensweek	125 (20-680, ± 107)
* Er is een gerede kans dat deze cortisolspiegels ernstig overschat zijn door gebruik van immunoassays die gevoelig zijn voor kruisreactiviteit met cortisol precursors en cortisol metabolieten. Dit valt echter niet (meer) te achterhalen.			

Cortisol waarden werden beïnvloed door variabelen als geslacht, amenorroeduur,

geboortegewicht, antenatale en postnatale steroïden en bloedtransfusies (7). Tevens kan de hoeveelheid 'stress' op het moment van afname een rol spelen. Deze waarden suggereren dat lage cortisol waarden fysiologisch kunnen zijn voor premature pasgeborenen (11). Om deze reden kan het zinvol zijn om meerdere bepalingen in verloop van de tijd te doen als men meer geïnformeerd wil zijn over de bijnierschorsfunctie van een premature pasgeborene.

Daarnaast gebruiken meerdere studies het verschil in willekeurig gemeten serumconcentratie cortisol voor en na een kuur met glucocorticoïden om te bepalen of er sprake is van bijnierschorsuppressie. Vaak is dit in combinatie met een ACTH test (zie verder).

Beperkingen

Zoals hierboven ook aangegeven is het nog onbekend wat de normaalwaarden van cortisol zijn. Daarbij moet de patiënt geprikt worden voor analyse van het cortisol. Bovendien wordt cortisol doorgaans gemeten met een immuno-assay. Het is niet ondenkbaar dat oudere immuno-assays gevoelig zijn voor kruisreactiviteit met andere immature steroïde hormonen (die door transplacentair transport rijkelijk aanwezig zijn de eerste levensweken), waardoor het cortisol overschat wordt. De verschillende assays bemoeilijken de vergelijkbaarheid tussen studies. Bovendien wordt in bloed totaal cortisol gemeten. Kortom, is het CBG laag, dan is het totaal cortisol ook laag, maar kan het best zijn dat de bioactieve fractie geheel normaal is. Een enkele studie gebruikt cortisolbepaling uit speeksel (12). Echter zijn hier ook geen normaalwaarden van bekend.

ACTH test

Bepaling

Voor een ACTH test wordt synthetisch ACTH(1-24) intraveneus gegeven waarna cortisol waarden op verschillende tijdstippen worden gemeten. Sommige protocollen meten op $t=0$, $t=20$ minuten en $t=30$ minuten, mede voortkomend uit het feit dat cortisol mogelijk al vroeger

piekt bij een low dose ACTH test bij neonaten (13). Andere protocollen geven aan op t = 30 minuten en t = 60 minuten.

Normaalwaarden

Op de verschillende tijdstipmomenten wordt het cortisol bepaald. De meeste studies geven aan dat een piek cortisol van $>18 \mu\text{g/dl}$ (= 495 nmol/l) op 1 van de gemeten momenten een normale HPA as indiceert (4,14). Recente literatuur geeft een afkapwaarde van 480 nmol/l aan (15). Oude literatuur geeft aan dat er tenminste een verdubbeling van het cortisol moet zijn (16) of een stijging van cortisol van tenminste 200 nmol/l (17).

Beperkingen

Om een ACTH test uit te voeren moet er een intraveneuze toegang zijn voor toediening van synthetisch ACTH. Daarnaast moet er gemakkelijk op meerdere momenten een bloedafname mogelijk zijn. Er is discussie over de juiste dosis ACTH voor een goede uitvoering van de test. Een low-dose test wordt gebruikt bij een vermoeden op een centrale bijnierschorsinsufficiëntie, wat het geval kan zijn na behandeling met glucocorticoïden. Literatuur geeft aan dat $1 \mu\text{g}/1,73 \text{ m}^2$ (low-dose) al voldoende moet zijn om een bijnierschorsinsufficiëntie vast te stellen na postnataal gebruik van steroïden (18). Niet in alle studies wordt gedoseerd per lichaamsoppervlakte, voor een low-dose ACTH test wordt ook vaak $1 \mu\text{g}$ als absolute dosis gebruikt. Echter in andere onderzoeken is gebruik gemaakt van een standaard test met een hogere dosering synthetisch ACTH van $36 \mu\text{g}/\text{kg}$ (17). Daarbij is zoals hierboven beschreven geen eenduidigheid over de afkapwaarden van cortisol wanneer er sprake is van bijnierschorsinsufficiëntie. Er is centrale onderdrukking van de HPA-as in de eerste levensweek waardoor de afkapwaarden cortisol zeker in de eerste levensweek vaak niet gehaald wordt. Echter zal de ACTH test na postnataal gebruik van corticosteroiden niet in de eerste levensweek plaatsvinden, daarom zal dit in de praktijk geen probleem opleveren.

CRH test

Bepaling

Voor een CRH test wordt er synthetisch CRH (1 ug/kg) intraveneus gegeven waarna ACTH en cortisol worden gemeten op t=0, t= 15 minuten, t= 30 minuten en t= 60 minuten (19).

Normaalwaarden

Een goede respons op de CRH test wordt gedefinieerd als het serum cortisol 1,5 x zo hoog is als de meting op t=0 of indien er na de CRH test een cortisol van > 15 ug/dL (= 414 nmol/l) wordt gemeten (19). Daarbij wordt in andere literatuur geschreven dat er sprake is van een bijnierschorsinsufficiëntie indien het cortisol niet boven de 280 nmol/l komt na de test.

Beperkingen

Om een CRH test uit te voeren moet er een intraveneuze toegang zijn voor toediening van synthetisch CRH. Daarbij moet er gemakkelijk op meerdere momenten een bloedafname mogelijk zijn en moeten de afnames op ijs afgenomen worden in sommige laboratoria.

Aanwijzingen voor bijnierschorsinsufficiëntie na steroïden gebruik

Het is op dit moment niet duidelijk of postnatale steroïden een kans geven op een bijnierschorsinsufficiëntie. Daarom is er een PICO verricht om een samenvatting van de literatuur te kunnen weergeven:

Uitgangsvragen:

1. Geven postnatale steroïden een kans op een bijnierschorsinsufficiëntie bij prematuren?
 - a. Is er een verschil in type, duur of dosering van het glucocorticoïd (hydrocortison of dexamethason) en het risico op bijnierschorsinsufficiëntie? Ofwel vanaf welke cumulatieve dosering/duur is er risico op een bijnierschorsinsufficiëntie?
2. Indien risico op bijnierschorsinsufficiëntie, hoelang blijft dit risico bestaan na staken?

- P: Pasgeborenen waaronder prematuren
- I: Postnatale toediening van glucocorticoïden
- C: Geen toediening van glucocorticoïden
- O: Bijnierschorsinsufficiëntie

Voor de uitwerking van de PICO zie bijlage 2.

Samenvatting

In bijlage 2 zijn de gevonden studies weergegeven in tabellen 1-3, onderverdeeld in 3 groepen: onderdrukking van de bijnier, onderdrukking met herstel en geen onderdrukking.

Er is beperkt onderzoek gedaan naar het effect van toediening van glucocorticoïden op de bijnier. Literatuursearch in PubMed leverde 8738 artikelen op. Na een 1^e screening op titel en abstract bleven er 52 titels over. Na het lezen van de volledige tekst werden 32 artikelen geëxcludeerd en bleven er 20 studies over. In de tabel worden de belangrijkste gegevens uit de studies weergegeven. De patiënten die geïnccludeerd zijn in deze studies, zijn prematuren vanaf een amenorroeduur van gemiddeld 25-27 weken die tenminste 7 dagen oud waren ten tijde van de start van de glucocorticoïden. Dit komt overeen met de populatie die in Nederland postnatale steroïden krijgt in het kader van preventie en/of behandeling van BPD. Zoals in de tabel is weergegeven, is er alleen onderzoek gedaan naar het effect van toediening van dexamethason op de bijnier. De literatuur biedt geen antwoord over het effect van hydrocortison op de bijnier.

In de studies is veel heterogeniteit: er worden veel verschillende dexamethason behandelingschema's gebruikt, variërend van een cumulatieve dosering van 1,1 mg/kg tot 10 mg/kg in een behandelduur variërend van 2 tot 65 dagen. In de meeste studies worden veel hogere cumulatieve doseringen en langere behandelduren beschreven dan gebruikelijk in

Nederland. Er worden meerdere testen gebruikt om de HPA-as te onderzoeken en ook worden verschillende definities van bijnierschorsinsufficiëntie gebruikt. In bijna alle studies ontbreekt een controle-groep van patiënten niet blootgesteld aan postnatale steroïden. Een aantal studies rapporteert bij hoeveel patiënten bijnierschorsinsufficiëntie werd vastgesteld, andere studies geven gemiddelden van de gemeten cortisol waarden in de hele groep, al dan niet na ACTH of CRH test.

Tot slot toont een aantal studies aan dat er een verschil is in cortisolwaarde en respons op de ACTH test voor start en na afloop van de dexamethasonkuur. Er ontbreekt echter nog een goede vertaalslag naar de praktijk of er daadwerkelijk ook klinisch sprake is van een bijnierschorsinsufficiëntie met noodzaak tot behandeling.

Door deze verschillen tussen de studies is het niet mogelijk een meta-analyse te maken van de data. Er kan maar beperkt een conclusie worden getrokken uit de gevonden literatuur. De kwaliteit van bewijs is dus zeer laag. Kort samengevat vindt een aantal studies een effect op de bijnierfunctie op enig moment na het gebruik van postnatale corticosteroïden. Niet van al deze studies is duidelijk of dat effect ook daadwerkelijk klinisch relevant is en aanleiding zal geven tot een te lage respons van de bijnier in geval van stress. De studies die hebben gekeken naar het effect op de bijnierfunctie op meerdere momenten in de tijd na blootstelling aan postnatale steroïden, laten allemaal een herstel zien van de bijnierfunctie. Dit herstel treedt al snel op: bij testen 10-14 dagen na de dexamethason kuur laten een aantal studies al herstel van de HPA-as zien, de studies die later kijken vinden na 1-2 maanden allemaal herstel. Tot slot zijn er ook een aantal studies die geen aanwijzingen voor onderdrukking van de bijnierfunctie vinden na blootstelling aan postnatale steroïden. Over het algemeen is de cumulatieve dosering in deze studies lager dan in de studies die wel een effect op bijnierschorsfunctie hebben aangetoond. Voor meer details zie tabel.

Bovenstaande maakt het lastig om een eenduidige inschatting te maken ten aanzien van het risico op bijnierschorsinsufficiëntie bij prematuren na gebruik van postnatale steroïden.

Aanbeveling

De cumulatieve dosering dexamethason van 1,65 mg/kg in gemiddeld 14 dagen die in de verschillende NICU's in Nederland wordt gebruikt in het kader van de preventie van BPD, is een beduidend lagere dosis in een relatief korte periode, in vergelijking met de doseringsschema's in de meeste studies.

Om deze reden komen we tot de volgende conclusies voor de situaties waarin postnatale steroïden in Nederland voornamelijk worden gebruikt:

1. Preventie van BPD / weanen van de beademing

Na blootstelling aan 1 kuur postnatale steroïden (dexamethason of hydrocortison) in de doseringen die in Nederland gebruikelijk zijn, wordt geen klinisch relevante onderdrukking van de bijnierschorsfunctie verwacht. Bij meerdere of verlengde kuren zou wel onderdrukking van de bijnierschors kunnen optreden.

2. Hypotensie

Na behandeling met hydrocortison vanwege hypotensie wordt geen klinisch relevante onderdrukking van de bijnierschorsfunctie verwacht. Dit is doorgaans een behandeling van enkele dagen in een beperkte dosering.

3. Post-detubatie stridor

Na behandeling met dexamethason vanwege post-detubatie stridor wordt geen klinisch relevante onderdrukking van de bijnierschorsfunctie verwacht. De behandeling is kortdurend en in een beperkte dosering.

Advies

Daarom wordt het volgende geadviseerd:

1. Preventie van BPD / weanen van de beademing
 - Geef aan pasgeborenen met blootstelling aan 1 kuur postnatale dexamethason (cumulatieve dosering 1,65 mg/kg voor 14 dagen) geen standaard, preventief, stress schema.
 - Na een 2^e of verlengde kuur, met een hogere cumulatieve dosering dexamethason (cumulatieve dosering $\geq 3,3$ mg/kg), kan in geval van stress een hydrocortison stress schema overwogen worden binnen 2 maanden na het beëindigen van de blootstelling aan exogene steroïden. Alternatief is het doen van een ACTH test om onderdrukking van de bijnierschors aan te tonen dan wel uit te sluiten. Zie verderop voor uitleg over deze test.
 - In het uitzonderlijke geval dat 3 of meer kuren dexamethason zijn gegeven (cumulatieve dosering $\geq 4,95$ mg/kg) lijkt er een reëel risico op bijnierschorsonderdrukking en wordt geadviseerd een stress schema corticosteroïden voor te schrijven in geval van stress of ziek worden binnen 2 maanden na het beëindigen van de blootstelling aan exogene steroïden. Ook hier is het doen van een ACTH test om een onderdrukking van de bijnier aan te tonen dan wel uit te sluiten een alternatief.
 - Er zijn geen studies over bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen na blootstelling aan hydrocortison. Ter overweging in het kader van gebruik van hydrocortison (72,5 mg/kg voor 22 dagen) in plaats van dexamethason: dexamethason is 25x zo potent als hydrocortison. Bij omrekening van de cumulatieve dosis van hydrocortison naar dexamethason in de verschillende NICU's is er sprake van een hogere dosering (72,5 mg/kg hydrocortison is equipotent met 2,9 mg/kg dexamethason). Gezien dit nog steeds een relatief lage dosis in een relatief korte periode is, wordt geadviseerd om na

1 kuur postnatale hydrocortison geen standaard stress schema voor te schrijven. Echter na een tweede of verlengde kuur (cumulatieve dosering \geq 145mg/kg hydrocortison) kan een stress schema worden overwogen, naar analogie met het advies bij dexamethason.

2. Hypotensie en post-detubatie stridor

Voor de kortere blootstelling aan exogene steroïden in het kader van hypotensie of een post-detubatie stridor is er geen ondersteunende literatuur om standaard een stress schema te hanteren.

Diagnostiek naar onderdrukking van de bijnierschors middels een ACTH test

Er is geen eenduidigheid in de literatuur over hoe een ACTH test moet worden afgenomen en moet worden geïnterpreteerd, maar het is wel de meest gebruikte test voor het aantonen of uitsluiten van bijniersuppressie in Nederland. Het advies, gebaseerd op de aanwezige literatuur en expert opinion, voor het uitvoeren van een low-dose ACTH test is als volgt:

Bepaling: 1 ug (low-dose) synthetisch ACTH intraveneus geven waarbij cortisol wordt bepaald op t= 0, t=30, t=60 minuten.

Interpretatie uitslagen: Een piek cortisol van > 480nmol/l (afhankelijk van de gebruikte immuno-assay) op 1 van de gemeten momenten toont aan dat er geen sprake is van bijnierschorsonderdrukking. Bij een lagere piekwaarde, ook als er wel een redelijke stijging van het cortisol is, kan een bijnierschorsinsufficiëntie niet worden uitgesloten. Voor interpretatie van lagere piekwaarden dient overleg plaats te vinden met de kinderendocrinoloog. Factoren die de testuitslagen negatief kunnen beïnvloeden moeten dan meegewogen worden, zoals amenorroeduur, postnatale leeftijd en timing van de test ten opzichte van de kuur.

NB. Indien een ACTH test wordt afgenomen, is het advies om dit tenminste 7 dagen na het staken van de postnatale corticosteroiden te verrichten, aangezien bij eerdere bepaling de pasgeborene nog beschermd kan zijn door de exogene toediening van corticosteroiden en de testuitslag niet betrouwbaar is.

D. Behandeling

Herstel van de HPA-as na exogene toediening van glucocorticoiden is afhankelijk van meerdere factoren, zoals totale dosis, snelheid van afbouwen en duur van de blootstelling (4). Zoals aangegeven in het advies is de verwachting dat de HPA as 2 maanden na de laatste gift van een 2^e of verlengde steroïdenkuur weer is hersteld.

Indien er sprake is van onderdrukking van de HPA as, zal er in situaties van stress mogelijk onvoldoende eigen aanmaak van cortisol zijn om de stress adequaat op te vangen. De behandeling hiervan bestaat uit het suppleren van cortisol in situaties van stress, het zogenaamde stress schema. Situaties van stress die in de neonatologie regelmatig voorkomen zijn: sepsis, operatie, ROP laser en koorts > 38 graden Celsius. Er zijn geen studies die onderzocht hebben of vaccinatie ook een dussdanige stressfactor is dat een stress schema geïndiceerd zou zijn. Het advies is om een stress schema steroïden dan ook alleen te geven indien er sprake is van koorts na een vaccinatie. Indien een kind tekenen van een bijnierschorsinsufficiëntie vertoont, moet er uiteraard gedacht worden aan mogelijke bijnierschorsonderdrukking en is een therapeutische corticosteroidenbehandeling geïndiceerd. Dit valt buiten het bestek van deze aanbeveling.

Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie in situaties van stress bestaat uit de toediening van glucocorticoiden (4).

In de literatuur is er geen evidence voor een standaard stress schema. Er wordt hydrocortison

in een dosering van 1-5 mg/kg/dag aangegeven. Daarom wordt geadviseerd 3 mg/kg/dag aan te houden totdat er meer literatuur bekend is.

Het stress schema met hydrocortison (oraal of intraveneus) ziet er dan als volgt uit:

Dag 1: 3mg/kg/dag in 3 giften

Dag 2: 2mg/kg/dag in 2 giften

Dag 3: 1mg/kg/dag in 1 gift

Dag 4: Stop

Dit is een voorbeeld stress schema. Echter is een stress schema ook afhankelijk van o.a. de duur van het stressmoment. Bekijk per individuele patiënt, en pas zo nodig het schema aan. NB. Dit is afwijkend van het kinderformularium, aangezien het om een andere patiëntenpopulatie en indicatie gaat dan aldaar beschreven.

Er zijn veel bijwerkingen beschreven van glucocorticoïden in de literatuur (1). Op de neonatale leeftijd zijn o.a. op korte termijn hypertensie, hyperglycemie, hyponatriëmie, maagdarmulcera en onderdrukking van de HPA-as beschreven.

E. Prognose

Exogene toediening van glucocorticoïden kan, afhankelijk van multiële factoren, zoals totale dosis en duur van de exposure, een tijdelijke onderdrukking van de HPA-as geven (3). Herstel van de HPA-as en dus een goede prognose is te verwachten.

Literatuur toont aan dat de verwachting is dat de HPA-as 2 maanden na de laatste gift weer volledig is hersteld bij blootstelling in de behandelingschema's zoals we in Nederland gewend zijn bij de neonatale populatie.

F. Advies N3 research

Gezien de beperkte informatie over bijnierschorsfunctie bij premature pasgeborenen in het algemeen, en na blootstelling aan postnatale corticosteroiden in het bijzonder, is het opzetten van een studie waarin dit wordt onderzocht zeer wenselijk. Meerdere onderzoeksvragen zijn nog niet beantwoord. Suggesties voor onderzoek zijn cortisolbeloop gedurende de neonatale fase met bijzondere aandacht na blootstelling aan postnatale corticosteroiden. Daarbij kan ook de betrouwbaarheid van minder invasieve diagnostiek voor bepaling van het cortisol (in speeksel bijvoorbeeld) worden onderzocht. Verder is van belang dat indien er indicatie is voor een stress schema, er voorafgaand een cortisolspiegel wordt gemeten voor meer informatie over de mate van de bijnierschorsinsufficiëntie in een onderzoekssetting. Deze waarden kunnen ook opgestuurd worden naar een referentielaboratorium voor onderzoek om meer informatie over de assays te verzamelen. Hierbij is het ook zeer interessant om bij stressoren het cortisol te meten zonder dat er een stress schema wordt gegeven.

Bronnen

1. Website Farmacotherapeutisch Kompas.
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/corticosteroiden__systemisch (geraadpleegd op 22-12-2021)
2. Fernandez et al. ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. *J. Perinatol.* 2008 December;28 (12): 797-802.
3. Finken et al. Glucocorticoid Programming in Very Preterm Birth. *Horm Res Paediatr* 2016;85:221–231.
4. Josephsen et al. Presumed adrenal insufficiency in neonates treated with corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2021 Nov 1.
5. Kamrath et al. Reduced activity of 11 β -Hydroxylase Accounts for elevated 17 α -Hydroxyprogesterone in Preterms. *J. Pediatr.* 2014. Aug;165(2):280-4.
6. Ng et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *JCEM* 2002. Oct; 87(10): 4621-8.
7. Greaves et al. Establishment of hormone reference intervals for infants born <30 weeks' gestation. *Clinical Biochemistry* 2014. Oct;47(15):101-8.
8. Ivars et al. Development of salivary cortisol circadian rhythm in preterm infants. *PLOS one.* 2017. Aug 10;12(8):e0182685.
9. Htun et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2021 Aug;41(8):1783-1796.
10. Lee et al. Serum Adrenal Steroid Concentrations in Premature Infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 69, Issue 6, 1 December 1989, Pages 1133–1136

11. Al Saedi et al. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. Volume 126, Issue 6, June 1995, Pages 985-987
12. Bettendorf et al. Longitudinal evaluation of salivary cortisol levels in full-term and preterm neonates. *Horm Res*. 1998;50(6):303-8.
13. Karlsson et al. Timing of peak serum cortisol values in preterm infants in low-dose and the standard ACTH tests. *Pediatr Res* 45:367-369
14. Watterberg et al. Effect of dose on response to adrenocorticotropin in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6380-5.
15. Javorsky et al. New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc* 2021 Feb 18;5(4)
16. Strauss et al. Adrenal responsiveness in very-low-birth-weight infants treated with dexamethasone. Strauss et al. *Dev Pharmacol Ther*. 1992;19(2-3):147-54.
17. Bloomfield et al. Side effects of 2 different dexamethasone courses for preterm infants at risk of chronic lung disease: a randomized trial. *J Pediatr*. 1988 Sep;133(3):395-400.
18. Dickstein et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day and suggests new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Apr;72(4):773-778
19. Ng et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very lowbirthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Mar;89(2):F11926.

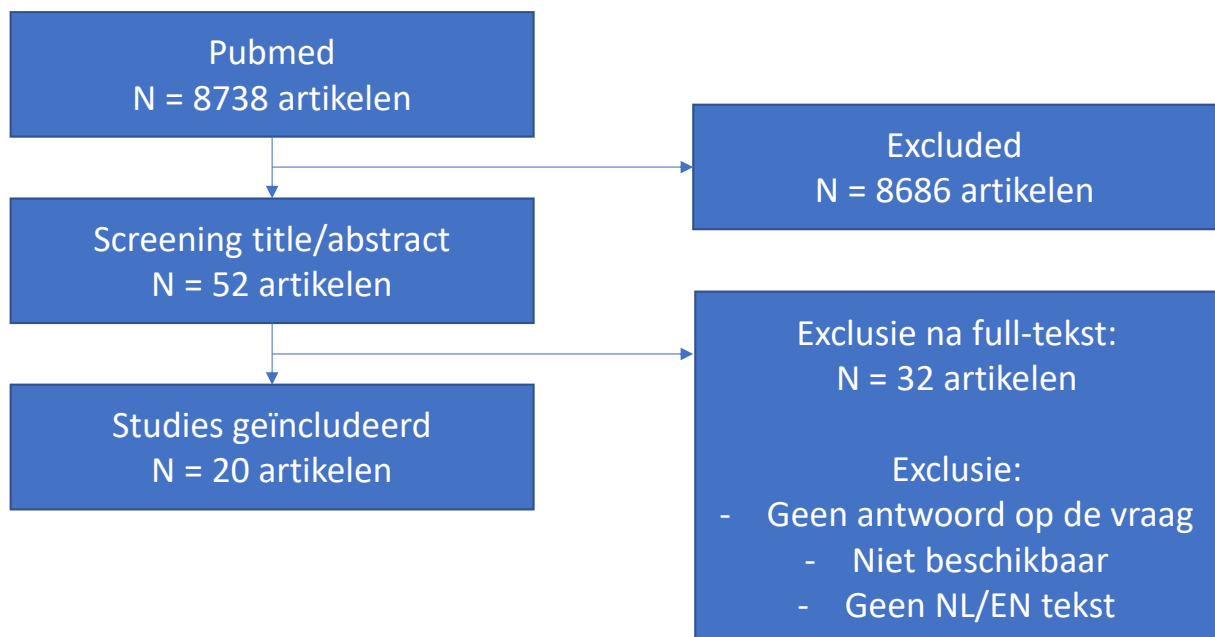
Bijlage 1 Overzicht lokale protocollen toediening van postnatale steroïden in de verschillende NICU's in Nederland: zie aparte excel file

Bijlage 2 PICO vraag 1 en 2

Zoekstrategie in Pubmed:

("neonatal"[All Fields] OR "prematurity"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "infant"[All Fields] OR "preterm"[All Fields]) AND ("adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "betamethasone"[All Fields] OR "hydrocortisone"[All Fields] OR "prednisolone"[All Fields] OR "methylprednisolone"[All Fields] OR "steroid"[All Fields] OR "corticosteroid"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields]) AND ("adrenal"[All Fields] OR "adrenal insufficiency"[All Fields] OR "hypothalamus pituitary adrenal axis"[All Fields] OR "hpa axis"[All Fields] OR "adrenocorticotropin"[All Fields])

Resultaten:



Tabel 1. Studies met onderdrukking van de HPA-as									
Studie	Aantal patiënten	AD (weken)	Middel	Cumulatieve dosering	Testen	Tijdstip van test	Definitie bijnierschors-insufficiëntie	Uitkomst	Opmerkingen studie
Scott et al. 1997 ¹	N=15 (10 dexamethason / 5 placebo)	Dexa: AD 27 (24-31) Placebo: AD 27 (25-29)	Dexamethason	1,9 mg/kg in 5 dagen	ACTH test (Cortrosyn 3-4 ug/kg iv of im)	Voor start 8 dagen na de kuur	Geen, alleen metingen pre-post dexamethason/placebo	Significant lagere cortisol piek waarde na blootstelling aan dexamethason (gemiddelde gehele groep)	RCT naar effecten dexa vs placebo, studie voortijdig afgebroken om onbekende redenen Lagere respons bij dexamethason blootgestelde patiënten maar gemiddelde waarde cortisol na ACTH > 560 nmol/l
Rizvi et al. 1992 ²	N=10	AD 27,3 ± 5wk	Dexamethason	10 mg/kg in 6 weken	CRH test (1 ug/kg)	Voor start Op dag 7 (tijdens de kuur)	Geen, alleen metingen pre- tijdens dexa	Significant lagere stijging van ACTH en cortisol op dag 7 (gemiddelde gehele groep)	Case-control studie, patiënten zijn hun eigen controle, geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Bettendorf et al. 1998 ³	N=40 (10 gezond a term /10 gezond prematuur /10 prematuur dexamethason / 10 prematuur budesonide)	Gezonde prematuur: AD 26-31 Dexa: AD 24-28 Budesonide: AD 26-35	Dexamethason	6,6 mg/kg in 42 dagen	Speeksel cortisol	Op dag 20, 21 en 22 (tijdens de kuur)	Geen, alleen metingen vergeleken tussen de groepen	Significant lagere cortisol waarde na blootstelling aan dexamethason (gemiddelde gehele groep)	A terme pasgeborenen hogere cortisol waarden dan prematuur pasgeborenen Ook groep blootgesteld aan budesonide significant lagere cortisol waarden dan gezonde prematuren Wel vergelijking met controle-groep niet blootgesteld aan dexamethason, maar controle-groep hogere AD en GG en niet ziek, dus niet volledig vergelijkbaar
Karlsson et al. 2000 ⁴	N=18	AD 25,4-35,4	Dexamethason	1,2 – 8,8 gram in 2-65 dagen	ACTH test (Synacthen 1ug/1,73 m ²)	1-64 dagen na de kuur	Cortisol <360 nmol/l	5/18 adequate cortisol in ACTH test	15 patiënten werden behandeld met hydrocortison na de kuur dexamethason voor de

					CRH test (1µg/kg)			2/18 adequate ACTH respons na 15 minuten 1/18 adequate cortisol respons na 60 minuten	behandeling van bijnierschors onderdrukking, niet duidelijk in welke dosering, er werd geen hydrocortison gegeven in de 12 uur voor de testen Grote variatie in cumulatieve dosis en duur dexamethason Geen controle-groep niet blootgesteld aan dexamethason
Josephsen et al. 2021 ⁵	N=332 (125 dexamethason / 207 geen dexamethason)	Dexamethason: AD 25.4 ± 1,2 Geen dexamethason: AD 26,7 ± 0,9	Dexamethason	1,1-1,8 mg/kg in 9 dagen	Klinische diagnose		Klinisch veronderstelde bijnierschorsinsufficiëntie: behandeling met hydrocortison stress schema (≥3 doses van 1 mg/kg in 24 uur) in combinatie met minimaal 1 factor geassocieerd met bijnierschorsinsufficiëntie: hyponatriëmie, oligurie, hypotensie, hyperkaliëmie	Significant vaker (26/125 (20,8%)) klinisch beeld van bijnierschorsinsufficiëntie in dexamethason blootgestelde groep dan in niet blootgestelde groep (6/207 (2,9%))	Retrospectief cohort onderzoek alle opgenomen prematuren AD 23-28 weken met GG < 1250 g van 2 NICU's gedurende 7 jaar Klinisch veronderstelde bijnierschorsinsufficiëntie het vaakst bij prematuren AD 23-25 weken blootgesteld aan dexamethason 76% van klinische veronderstelde bijnierschorsinsufficiëntie in eerste 4 dagen na staken dexamethason Risk of bias omdat groep zonder dexamethason hoger AD en GG had en minder ziek was.
Tabel 2. Studies met onderdrukking van de bijnier met aangetoond herstel									
Studie	Aantal patiënten	AD (weken)	Middel	Cumulatieve dosering	Testen	Tijdstip van test	Definitie bijnierschorsinsufficiëntie	Uitkomst	Opmerkingen studie
Ford et al. 1997 ⁶	N=9	AD 25,7 ± 1 wk	Dexamethason	Dosering onduidelijk	Cortisol	Voor start		Significant lagere cortisol waarde na blootstelling aan dexamethason 2 dagen en 1	Een deel van de patiënten had al lage cortisol waarden

				in 42 dagen		2 dagen na de kuur 1 maand na de kuur ≥ 2 maanden na de kuur	Geen, alleen metingen pre-post dexamethason	maand na de kuur, niet meer ≥ 2 maanden na de kuur (gemiddelde gehele groep) Significant lagere cortisol piek waarde na blootstelling aan dexamethason 2 dagen na de kuur, niet meer 1 maand en ≥ 2 maanden na de kuur (gemiddelde gehele groep) Geen significant verschil in ACTH respons voor en na blootstelling aan dexamethason (gemiddelde gehele groep) Significant lagere 11-DOC respons na blootstelling aan dexamethason 2 dagen en 1 maand na de kuur, niet meer ≥ 2 maanden na de kuur (gemiddelde gehele groep)	voor de behandeling met dexamethason Evaluatie van effect op gehele HPA-as Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason Eén patiënt pas herstel van HPA-as 12 maanden na kuur dexamethason
ACTH test (Cortrosyn 40 ug/kg)									
CRH test (1 ug/kg)									
Metyrapone test (40 mg/kg)									
Arnold et al. 1987 ⁷	N=8	AD 27+1 (26-30)	Dexamethason	Dosering afh van kliniek, minimaal 2,4 mg/kg in gem 48 dagen (14-79)	ACTH test (Synacthen 250 ug)	1 week na de kuur 1 maand na de kuur	Inadequate respons: cortisol <600 nmol/l of stijging in 0-60 min van <280 nmol/l	3/8 geen adequate respons cortisol 1 week na de kuur, herstel adequate respons resp 4, 6 en 19 weken na de kuur	Patiënten blootgesteld aan verschillende cumulatieve doseringen dexamethason, onduidelijk welke dosering de patiënten met inadequate respons 1 week na de kuur hebben gehad Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Alkalay et al. 1990 ⁸	N=10	AD 25,8 ± 1,9wk	Dexamethason	Dosering afh van kliniek, minimaal 7,3 mg/kg in 48 dagen ± 19 dagen	Metyrapone test (35mg/kg)	in afbouwfase van de kuur indien onvoldoende herhaling	Inadequate respons: < 4 x hogere 11-deoxycortisol en < 50% daling in cortisol	5/10 patiënten geen adequate respons in de afbouwfase van de kuur, herstel adequate respons bij 2 ^e test in 4/5 en bij 3 ^e test in 1/5	Patiënten met een adequate respons hadden een langer dexamethason schema, suggererend dat een langer afbouwschema beschermt tegen suppressie van de HPA-as. Onbekend welke

						test minimaal 2 weken later			cumulatieve dosering deze patiënten hadden Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Strauss et al. 1992 ⁹	N=20	AD 27 ± 1,7 wk	Dexamethason	Dosering variabel: 1,2 - 9 mg/kg duur onduidelijk	ACTH test	23,6 ± 15,9 dagen na de kuur	Inadequate respons: < 2 x stijging cortisol of op t=60 min cortisol < 497 nmol/l	7/25 geen adequate respons	Aantal patiënten werd meer dan 1 x getest Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
					Metyrapone test (30mg/kg)			8/18 geen adequate respons, herstel adequate respons bij 2 patiënten na 62 en 186 dagen	
Ng et al. 2008 ¹⁰	N=20	AD 25,5 (24,2-27,7)	Dexamethason	7,35 mg/kg in 3 weken	Serum CRH, ACTH en cortisol	Voor start Week 1 (tijdens kuur) Week 3 (direct na kuur) Week 7 (4 weken na kuur)	Geen, alleen metingen pre-post dexamethason	Week 1 en 3: significant lagere waarden alle hormonen, na week 1 ACTH herstellende. Week 7: ACTH normaal, CRH en cortisol herstellende (gemiddelde gehele groep)	Suggestie dat bijnier en hypofyse in verschillend tempo herstellen Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Ng et al. 1997 ¹¹	N=23	AD 26,5 ± 0,4wk	Dexamethason	7,35 mg/kg in 3 weken	CRH test (1 ug/kg)	Voor start Week 3 (direct na kuur) Week 7 (4 weken na kuur)	Geen, alleen metingen pre-post dexamethason	Week 3 significant lagere waarden basaal en gestimuleerd ACTH en cortisol Week 7 herstel van respons, alleen na t=60min cortisol nog significant lager (gemiddelde gehele groep)	Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Kari et al. 1996 ¹²	N= 48 (23 dexamethason of placebo / 25 controle: 13 ziek)	Dexamethason: AD 26,8 ± 1,7wk Placebo:	Dexamethason	3,5mg/kg In 7 dagen	Serum cortisol, CBG, SHBG, DHEAS, ACTH test (tetracosac)	Voor start Op dag 8 Op dag 30	Geen, alleen metingen pre-post dexamethason en placebo	Significant lagere basale cortisol waarden en lagere respons na ACTH in dexamethason blootgestelde groep op dag 8.	Niet duidelijk in hoeveel patiënten lagere respons ook daadwerkelijk te lage respons is

	prematuur zonder dexta / 12 gezond prematuur of a terme)	AD 26.0 ± 1.5wk			tin 145ug/m2)			een verschil in vrij cortisol en SHBG. Geen verschil in basale cortisol waarden, wel lagere respons na ACTH op dag 30.	
Wilson et al. 1988 ¹³	N=27 (14 dexta / 13 placebo)	Dexta: AD 27,7 ± 2 Placebo: AD 27,2 ± 2	Dexamethason	4 mg/kg in 7 dagen	Serum cortisol en ACTH test (Cortrosyn 36 ug/kg)	Voor start Op dag 7 (direct na de kuur) Op dag 17 (10 dagen na de kuur)	Inadequate respons: cortisol < 552 nmol/l	Significant lagere basale cortisol waarden en lagere respons na ACTH in dexamethason blootgestelde groep op dag 7. Geen significant verschil in toename cortisol tussen beide groepen. Geen verschillen in basale cortisol en respons na ACTH op dag 10. (gemiddelde gehele groep)	Lagere cortisol respons in dexamethason groep na ACTH maar geen significant verschil in stijging cortisol na ACTH tussen beide groepen. Onduidelijk hoe vaak daadwerkelijk inadequate respons en wat klinische relevantie is
Ng et al. 2002 ¹⁴	N=50 (22 dexta / 28 controle)	Dexta: AD 27,1 (25,4-28,6) Controle: AD 29,6 (28,6-30,4)	Dexamethason	7,35 mg/kg in 3 weken	Serum ACTH en cortisol	Voor start Week 3 (direct na de kuur) Week 5 (2 weken na de kuur)	Geen, alleen metingen pre-post dexta	Lagere basale cortisol en ACTH waarden in dexamethason blootgestelde groep in week 3, herstel in week 5 Geen onderdrukking in controle groep	Patiënten in controle groep significant hogere AD
Bloomfield et al. 1998 ¹⁵	N=40 (19 pulse schema / 21 lang schema)	Puls: AD 25,5 (23-30) Lang: AD 25,2 (24-30)	Dexamethason	Pulse schema: 5,3 mg/kg (1,5-11,8) in 34 dagen (11-73)	ACTH test (synacthen 36 ug/kg)	1 week na de kuur	Inadequate respons: piek cortisol < 350 nmol/l of een stijging < 200 nmol/l	Significant hogere basale cortisol en hogere respons na ACTH in dexamethason in pulse schema groep 0/19 geen adequate respons in pulse schema groep	Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
				Lang schema: 7,1 mg/kg (4,5-7,6) in 42 dagen (42-51)				Significant lagere basale cortisol en lagere respons na ACTH in dexamethason in lang schema groep	

								5/21 geen adequate respons in lang schema groep Herstel adequate respons 2 weken later bij alle patiënten	
Ng et al. 1989 ¹⁶	N=22	AD 25-32	Dexamethason	7,35 mg/kg in 3 weken	ACTH test (125ug Synacthen) week 0, 1, 3 en 7.	Voor start Week 1 (tijdens de kuur) Week 3 (direct na de kuur) Week 7 (4 weken na de kuur)	Inadequate respons: 1) stijging cortisol < 200 nmol/l of 2) piek cortisol < 500 nmol/l na 30 min	Stijging < 200 nmol/l: - 1/22 geen adequate respons voor start dexamethasone - 3/22 geen adequate respons in week 1 - 0/22 geen adequate respons in week 3 en 7 Piek cortisol < 500 nmol/l - 4/22 geen adequate respons voor start dexamethason -10/22 geen adequate respons in week 1 - 10/20 geen adequate respons in week 3 - 5/13 geen adequate respons in week 7	Verschillende resultaten afhankelijk van gekozen definitie. Ook voor dexamethason al inadequate respons gevonden. Bij beoordelen piek cortisol later dan na 30 minuten minder patiënten als inadequate respons beoordeeld. Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason

Tabel 3. Studies zonder onderdrukking van de bijnier

Studie	Aantal patiënten	AD (weken)	Middel	Cumulatieve dosering	Testen	Tijdstip van test	Definitie bijnierschors-insufficiëntie	Uitkomst	Opmerkingen studie
Cronin et al. 1993 ¹⁷	N=14	AD27 (24-31)	Dexamethason	7,3 mg/kg of meer, afh kliniek in gem 36 dagen ± 4	Cortisol, ACTH test (Cortrosyn 36ug/kg im)	Binnen 7 dagen na einde kuur	Inadequate respons: < 2 x stijging van cortisol	Lage basale cortisol waarde in 13/14 maar adequate respons na ACTH in 12/12	Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Walther et al. 2003 ¹⁸	N=36 (17 dexta /	AD 28,5 ± 1,7wk	Dexamethason	1,9 mg/kg in 14 dagen	ACTH test (Cortrosyn 0,1 mg)	Voor start 1 dag na de kuur	Geen, alleen metingen pre-post dexta en placebo	Significant lagere basale cortisol waarden in zowel	In beide groepen 3 uitvallers

	19 placebo)							dexamethason- als placebogroep na kuur Geen verschil in respons na ACTH, in beide groepen adequate respons	
Rennie et al. 1989 ¹⁹	N=12	AD 26 (23-29)	Dexamethason	8,25 mg/kg in gem 13 dagen (3-28)	ACTH test (Synacthen 36 ug/kg)	Voor start Tijdens de kuur 5-28 dagen na de kuur	Inadequate respons: < 2 x stijging van cortisol	11/12 adequate respons na ACTH	Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason
Brundage et al. 1992 ²⁰	N=7	AD 26,9 (24-28)	Dexamethason	3,5 mg/kg in 7 dagen	ACTH test (Cotrosyn 36 ug/kg)	Voor start 48 uur na de kuur	Geen, alleen metingen pre-post dexa	Geen verschil in respons na ACTH	Geen controles niet blootgesteld aan dexamethason

Literatuurlijst tabel 1-3:

1. Scott et al. Effect of five days of dexamethasone therapy on ventilator dependence and adrenocorticotrophic hormone-stimulated cortisol concentrations. *J Perinatol.* 1997 Jan-Feb;17(1):24-8.
2. Rizvi et al. Effects of dexamethasone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants. *J Pediatr.* 1992 Jun;120(6):961-5.
3. Bettendorf et al. Longitudinal evaluation of salivary cortisol levels in full-term and preterm neonates. *Horm Res.* 1998;50(6):303-8.
4. Karlsson et al. Timing of peak serum cortisol values in preterm infants in low-dose and the standard ACTH tests. *Pediatr Res* 45:367-369
5. Josephsen et al. Presumed adrenal insufficiency in neonates treated with corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2021 Nov 1.
6. Ford et al. Suppression and recovery of the neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged dexamethasone therapy. *J Pediatr.* 1997 Nov;131(5):722-6.
7. Arnold et al. Adrenocortical responsiveness in neonates weaned from the ventilator with dexamethasone. *Aust Paediatr J.* 1987 Aug;23(4):227-9.
8. Alkalay et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in very low birth weight infants treated with dexamethasone. *Pediatrics.* 1990 Aug;86(2):204-10.
9. Strauss et al. Adrenal responsiveness in very-low-birth-weight infants treated with dexamethasone. Strauss et al. *Dev Pharmacol. Ther.* 1992;19(2-3):147-54.
10. Ng et al. Suppression and recovery of the hypothalamic function after high-dose corticosteroid treatment in preterm infants. *Neonatology.* 2008;94(3):170-5. doi: 10.1159/000143396. Epub 2008 Jul 9.

11. Ng et al. Pituitary-Adrenal Suppression and Recovery in Preterm Very Low Birth Weight Infants after Dexamethasone Treatment for Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2429-32.
12. Kari et al. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. *Pediatr Res*. 1996 Aug;40(2):319-24. doi: 10.1203/00006450-199608000-00021.
13. Wilson et al. A randomized, placebo-controlled trial of effects of dexamethasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants. *J Pediatr*. 1988 Oct;113(4):764-8.
14. Ng et al. Changes in serum leptin concentration after corticosteroid treatment in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):684-90
15. Bloomfield et al. Side effects of 2 different dexamethasone courses for preterm infants at risk of chronic lung disease: a randomized trial. *J Pediatr*. 1988 Sep;133(3):395-400.
16. Ng et al. Adrenal response in very low birthweight babies after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 1989 Dec;64(12):1721-6.
17. Cronin et al. Basal and post-ACTH cortisol levels in preterm infants following treatment with dexamethasone. *Clin Invest Med*. 1993 Feb;16(1):8-14.
18. Walther et al. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2003 Oct;74(1):37-45.
19. Rennie et al. Does dexamethasone suppress the ACTH response in preterm babies? *Arch Dis Child*. 1989 Apr;64(4):612-3.
20. Brundage et al. Dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia: improved respiratory mechanics without adrenal suppression. *Pediatr Pulmonol*. 1992 Mar;12(3):162-9.