

Bijnierschorsinsufficiëntie bij gebruik glucocorticoiden*

EEN SYSTEMATISCHE REVIEW EN META-ANALYSE

Leonie H.A. Broersen, Alberto M. Pereira, Jens Otto L. Jørgensen en Olaf M. Dekkers

- DOEL** Het schatten van het risico op bijnierschorsinsufficiëntie na behandeling met glucocorticoiden, en het stratificeren van de resultaten naar toedieningsvorm, ziekte, behandelduur en dosering.
- OPZET** Systematische review en meta-analyse.
- METHODE** In PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane, CENTRAL, Web of Science, CINAHL en Academic Search Premier zochten we naar relevante studies. We includeerden originele artikelen die bijnierschorsinsufficiëntie diagnosticeerden bij volwassen gebruikers van glucocorticoiden.
- RESULTATEN** We includeerden 74 artikelen met in totaal 3753 deelnemers. Gestratificeerd naar toedieningsvorm varieerde het percentage patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie van 4,2 bij nasale toediening (95%-BI: 0,5-28,9) tot 52,2 bij intra-articulaire toediening (95%-BI: 40,5-63,6). Gestratificeerd naar ziekte varieerde het percentage patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie van 6,8 bij astmapatiënten die alleen inhalatieglucocorticoiden gebruikten (95%-BI: 3,8-12,0) tot 60,0 bij patiënten met hematologische maligniteiten (95%-BI: 38,0-78,6). Bij astmapatiënten varieerde het risico op bijnierschorsinsufficiëntie per dosering van 2,4% bij een lage dosering (95%-BI: 0,6-9,3) tot 21,5% bij een hoge dosering (95%-BI: 12,0-35,5), en per behandelduur van 1,4% bij een behandelduur < 28 dagen (95%-BI: 0,3-7,4) tot 27,4% (95%-BI: 17,7-39,8) bij behandelingen > 1 jaar.
- CONCLUSIE** Bijnierschorsinsufficiëntie komt vaak voor bij patiënten die glucocorticoiden hebben gebruikt. Er is geen toedieningsvorm, dosering, behandelduur of onderliggende ziekte waarbij bijnierschorsinsufficiëntie met zekerheid kan worden uitgesloten, hoewel hogere doses en een langere behandelduur een hoger risico geven. In de klinische praktijk moeten gebruikers van glucocorticoiden laagdrempelig getest worden op bijnierschorsinsufficiëntie, zeker patiënten met specifieke symptomen na het staken van glucocorticoiden.

Glucocorticoiden worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met een inflammatoire ziekte, maligniteit of orgaantransplantatie. Behandeling met glucocorticoiden is gericht op inhibitie van een inflammatoire respons.¹⁻³ Het gebruik van deze medicijnen is gerelateerd aan talloze bijwerkingen en het is de meest voorkomende oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie.^{4,5} Bijnierschorsinsufficiëntie kan ontstaan doordat chronisch gebruik van glucocorticoiden via negatieve feedback de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as remt (zie uitlegkader).^{4,6}

Bijnierschorsinsufficiëntie is een ernstige, mogelijk levensbedreigende bijwerking van het gebruik van glucocorticoiden. Om die reden hebben patiënten glucocorticoidvervangende therapie nodig ten tijde van stress, zoals bij trauma, operaties of acute ziekte, totdat de functie van de bijnierschors volledig hersteld is. Soms is chronische vervangende therapie met fysiologische doses glucocorticoiden geïndiceerd.⁷⁻⁹

Noch de dosering en behandelduur, noch de toedieningsvorm lijken accurate voorspellers voor het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie na gebruik van glucocorticoiden.^{10,11} Daarnaast is niet duidelijk hoe groot het risico is op het ontstaan van deze bijwerking. Omdat veel patiënten glucocorticoiden gebruiken, is het klinisch relevant

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2015;100:2171-80) met als titel 'Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis'. Afgedrukt met toestemming.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Klinische Epidemiologie: L.H.A. Broersen, student geneeskunde; dr. O.M. Dekkers, epidemioloog en internist-endocrinoloog (tevens: LUMC, afd. Interne Geneeskunde, en Aarhus Universiteit, Denemarken).

Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr. A.M. Pereira, internist-endocrinoloog.

Aarhus Universiteit, afd. Endocrinologie, Aarhus, Denemarken: dr. J.O.L. Jørgensen, internist-endocrinoloog.

Contactpersoon: dr. O.M. Dekkers (o.m.dekkers@lumc.nl).

UITLEG

Bijnierschorsinsufficiëntie

Het gebruik van exogene glucocorticoïden remt de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as via een negatieve-feedbackmechanisme. Hierdoor neemt de ACTH-productie in de hypofyse af, wat vervolgens leidt tot een verminderde aanmaak van endogene glucocorticoïden in de bijnierschors. Omdat in deze situatie de hypofyse de bijnier onvoldoende aanstuurt, is er sprake van zogeheten secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. Na het staken van de exogene glucocorticoïden kunnen patiënten klachten ervaren als algehele malaise, moeheid, anorexie, gewichtsverlies, hypoglykemie en een verminderd vermogen om op emotionele en fysieke stress te reageren. Het is belangrijk om te beseffen dat hyperpigmentatie niet voorkomt bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, doordat de productie van ACTH verlaagd is – in tegenstelling tot de primaire vorm waarbij de serumconcentratie ACTH hoog is. Daarnaast is bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie de bloeddruk niet of nauwelijks afwijkend, omdat de productie van aldosteron in de bijnierschors intact blijft. Dit komt doordat de aldosteronproductie niet alleen door de HPA-as wordt beïnvloed, maar vooral wordt gereguleerd via het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

om kennis te vergaren over het risico dat het gebruik van deze medicijnen geeft op het ontwikkelen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Het doel van deze studie was inzicht te krijgen in het risico op bijnierschorsinsufficiëntie na glucocorticoïd-gebruik. Dit deden we met een systematische review van de beschikbare literatuur en een meta-analyse van het percentage patiënten dat bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelt na gebruik van glucocorticoïden. Nevendoelen waren het stratificeren van de onderzoeksresultaten naar toedieningsvorm, onderliggende ziekte, dosering en behandelduur.

METHODE**INCLUSIE VAN ARTIKELEN**

We zochten in PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane, CENTRAL, Web of Science, CINAHL en Academic Search Premier naar mogelijk relevante studies uit de periode 1975-februari 2014. Originele studies die bijnierschorsinsufficiëntie diagnosticeerden bij volwassen gebruikers van glucocorticoïden waren geschikt voor inclusie. De diagnose 'bijnierschorsinsufficiëntie' moest gesteld zijn op basis van een van de volgende testen: de insulinetolerantietest, de stimulatietest met ACTH (0,5 µg, 1 µg of 250 µg), de corticotropine-releasing-hormoon (CRH)-test of de metyrapontest. Er waren geen restricties in dosis, behandelduur, type glucocorticoïd of toedieningsvorm, met uitzondering van intraveneuze toediening.

DEFINITIE VAN BIJNIERSCHORSINSUFFICIËNTIE

De afkapwaarde van de serumcortisolconcentratie voor het definiëren van bijnierschorsinsufficiëntie was ≤ 500 nmol/l of hoger, bijvoorbeeld ≤ 550 nmol/l.¹²⁻¹⁴ Bij de metyrapontest moest de concentratie 11-deoxycortisol ten minste 200 nmol/l zijn.¹² We voerden een sensitiviteitsanalyse uit voor artikelen waarin ≥ 24 h na de laatste dosering glucocorticoïden getest was op bijnierschorsinsufficiëntie.¹²

RISICO OP BIAS

Voor alle geïncludeerde studies werd het risico op bias beoordeeld. Artikelen met een hoog risico op bias werden niet geëxcludeerd, aangezien dat zou leiden tot een klein aantal beschikbare studies voor de systematische review en meta-analyse.

STATISTISCHE ANALYSE

De primaire uitkomstmaten van deze meta-analyse waren de gepoolde percentages patiënten die bijnierschorsinsufficiëntie kregen na gebruik van glucocorticoïden. Hierbij werd gestratificeerd naar toedieningsvorm, ziekte, dosering en behandelduur. De percentages werden gepoold in een logistisch regressiemodel.

De analyse waarin werd gestratificeerd naar toedieningsvorm was gebaseerd op de toedieningsvorm die gebruikt werd, op het moment dat de bijnierschorsfunctie werd getest.

Bij stratificatie naar ziekte werden de volgende ziektegroepen of indicaties onderscheiden: astma, inclusief COPD, waarbij de behandeling bestond uit alleen inhalatieglucocorticoïden; astma, inclusief COPD, met ook andere toedieningsvormen; allergische rhinitis en rhinosinusitis; dermatologische ziekten, zoals psoriasis, atopisch eczeem en lichen planus; reumatische ziekten, waaronder artrose en reumatoïde artritis; niertransplantatie; hematologische maligniteiten, waaronder myeloom, lymfoom, acute lymfatische leukemie en de ziekte van Hodgkin; nasale polypose; cystische fibrose; en de ziekte van Crohn. Ziektes of indicaties die slechts bestudeerd waren in een enkele studie, werden niet geïncludeerd in de analyse waarin naar ziekte werd gestratificeerd.

De behandelduur werd als volgt gecategoriseerd: < 28 dagen gebruik als 'korte termijn', 28 dagen-1 jaar als 'gemiddelde termijn' en > 1 jaar als 'lange termijn'. De dosering werd gecategoriseerd aan de hand van de aanbevolen doseringen, waarbij doses tussen de onderste en bovenste grens van de aanbeveling werden gecodeerd als 'gemiddelde dosis', doses onder de onderste grens als 'lage dosis' en doses boven de bovenste grens als 'hoge dosis'. Aangezien de meeste doses die gebruikt werden suprafysiologisch waren, werden deze niet geclassifi-

ceerd naar fysiologische en suprafysiologische dosis. Voor de gebruikte grenzen voor het bepalen van de dosiscategorie verwijzen wij naar het originele artikel.¹⁵

De analyses van het risico op bijnierschorsinsufficiëntie per dosering en per behandelduur werden alleen bij astmapatiënten uitgevoerd om zo een homogene patiëntenpopulatie te creëren. Studiegroepen waarbij herhaaldelijk tests werden uitgevoerd na het staken van glucocorticoiden werden eveneens apart geanalyseerd.

Voor verdere details omtrent inclusiecriteria, definitie van bijnierschorsinsufficiëntie en beschouwing van het risico op bias, en voor informatie over de zoekstrategie, gegevensverzameling en statistische analyse, zie het originele artikel.¹⁵

RESULTATEN

STUDIESELECTIE

De initiële zoekstrategie leverde 3600 unieke artikelen op. Door in de referenties van belangrijke artikelen te zoeken, vonden we nog 16 artikelen. Dit leidde tot een totaal van 3616 artikelen. Na het screenen op titel en samenvatting bleven er 365 artikelen over voor een gedetailleerde beschouwing. De redenen voor exclusie staan in het originele artikel.¹⁵ Uiteindelijk includeerden we 74 artikelen in de meta-analyse, met gegevens van 136 studiegroepen. Voor referenties van de geïncludeerde studies, zie het originele artikel.¹⁵

STUDIE-EIGENSCHAPPEN

Uitgebreide informatie over de studie-eigenschappen staat genoemd in het originele artikel.¹⁵ De geïncludeerde studies waren gepubliceerd in de periode 1975-februari 2014. Van de 74 artikelen waren er 36 gerandomiseerde gecontroleerde trials, 23 cohortstudies en 15 dwarsdoorsnedeonderzoeken. De 74 studies bestonden uit in totaal 136 studiegroepen en 3753 deelnemers, onder wie 124 gezonde vrijwilligers.

RISICO OP BIAS

Een gedetailleerde beschouwing van het risico op bias per studie is te vinden in het originele artikel.¹⁵

UITKOMSTEN VAN DE STUDIES

Van de 3753 deelnemers werd bij 1190 de diagnose 'bijnierschorsinsufficiëntie' gesteld. De stimulatietest met ACTH 250 µg werd gebruikt door 103 studiegroepen. Bij 79 studiegroepen was de tijd tussen de laatste gift glucocorticoiden en de test op bijnierschorsinsufficiëntie ≥ 24 h. Bij 7 studiegroepen, met in totaal 199 patiënten, was het gebruik van glucocorticoiden als comedicaatie toegestaan. Voor details over de studie-uitkomsten en de gebruikte testen, zie het originele artikel.¹⁵

SYMPTOMEN VAN BIJNIERSCHORSINSUFFICIËNTIE

Voor slechts 10 studiegroepen werden de symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie gerapporteerd. In totaal meldden 10 van de 521 patiënten (1,9%) symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie. Deze symptomen werden in geen van de artikelen systematisch gescoord. Na het testen op bijnierschorsinsufficiëntie werd de diagnose bij 98 patiënten (18,8%) uit de 10 studiegroepen gesteld. Zodoende zouden 88 patiënten (89,8%) gemist zijn als alleen patiënten met symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie waren getest.

GEPOOLDE ANALYSES

We stratificeerden de onderzoeksresultaten naar toedieningsvorm, onderliggende ziekte, dosering, behandelduur en naar studies die meerdere keren op bijnierschorsinsufficiëntie testten.

Toedieningsvorm Van de patiënten die werden behandeld met orale glucocorticoiden had 48,7% (95%-BI: 36,9-60,6) bijnierschorsinsufficiëntie (tabel 1). De risico's op bijnierschorsinsufficiëntie bij gebruik van andere toedieningsvormen waren: 7,8% (95%-BI: 4,2-13,9) bij inhalatie, 4,7% (95%-BI: 1,1-18,5) bij dermale toediening, 4,2% (95%-

TABEL 1 Absolute risico op bijnierschorsinsufficiëntie na glucocorticoidgebruik, uitgesplitst naar toedieningsvorm

toedieningsvorm	studies; n	patiënten; n		absoluut risico; % (95%-BI)
oraal	38	1419		48,7 (36,9-60,6)
inhalatie	60	1418		7,8 (4,2-13,9)
dermaal	15	320		4,7 (1,1-18,5)
nasaal	8	173		4,2 (0,5-28,9)
intra-articulair	4	69		52,2 (40,5-63,6)
meerdere vormen	11	354		42,7 (28,6-58,0)

TABEL 2 Absolute risico op bijnierschorsinsufficiëntie na glucocorticoïdgebruik, uitgesplitst naar ziekte of indicatie

ziekte of indicatie	studies; n	patiënten; n		absoluut risico; % (95%-BI)
astma	68	1692		11,1 (6,8-17,7)
alleen inhalatie	54	1317		6,8 (3,8-12,0)
andere toedieningsvorm	14	375		43,7 (27,3-61,6)
rinitis of rinosinusitis	8	195		19,0 (4,8-52,2)
psoriasis, atopisch eczeem of lichen planus	12	273		8,9 (2,4-27,9)
reumatische ziekte	8	236		39,4 (27,5-52,6)
niertransplantatie	8	176		56,2 (42,9-68,6)
hematologische maligniteit	4	20		60,0 (38,0-78,6)
nasale polypose	2	52		46,2 (33,2-59,7)
cystische fibrose	3	49		49,0 (34,4-62,7)
ziekte van Crohn	2	69		52,2 (40,5-63,6)

BI: 0,5-28,9) na nasale toediening en 52,2% (95%-BI: 40,5-63,6) bij patiënten die intra-articulaire glucocorticoïden kregen. Van de patiënten die glucocorticoïden in meerdere toedieningsvormen tegelijkertijd gebruikten, had 42,7% bijnierschorsinsufficiëntie (95%-BI: 28,6-58,0).

Ziekte De gepoolde percentages bijnierschorsinsufficiëntie per ziekte of indicatie staan in tabel 2. De gepoolde percentages varieerden van 6,8-60,0. Van de astmapatiënten had 11,1% (95%-BI: 6,8-17,7) bijnierschorsinsufficiëntie. Dit percentage was lager voor astmapatiënten die alleen inhalatieglucocorticoïden gebruikten (6,8%; 95%-BI: 3,8-12,0) dan voor astmapatiënten die andere toedieningsvormen gebruikten (43,7%; 95%-BI: 27,3-61,6).

Dosering en behandelduur De analyse per dosering en behandelduur werd alleen uitgevoerd bij astmapatiënten, zodat de populatie relatief homogeen was (tabel 3). Het gebruik van glucocorticoïden in een lage, gemiddelde en hoge dosering leidde tot bijnierschorsinsufficiëntie bij respectievelijk 2,4 (95%-BI: 0,6-9,3), 8,5 (95%-BI: 4,2-16,8) en 21,5% van de astmapatiënten (95%-BI: 12,0-35,5). Gebruik van glucocorticoïden gedurende korte, gemiddelde of lange termijn veroorzaakte bijnierschorsinsufficiëntie bij respectievelijk 1,4 (95%-BI: 0,3-7,4), 11,9 (95%-BI: 5,8-23,1) en 27,4% van de astmapatiënten (95%-BI: 17,7-39,8).

Na opnieuw testen We splitsten de onderzoeksresultaten in studies die opnieuw op bijnierschorsinsufficiëntie testten na 4 weken bij patiënten die voornamelijk gedurende een korte termijn hoge doses glucocorticoïden gebruikten, en studies die opnieuw testten na 6 maanden bij patiënten die voornamelijk gedurende een lange termijn gemiddelde doses glucocorticoïden gebruikten

(tabel 4). Bij studies die opnieuw testten na 4 weken had 38,7% van de patiënten (95%-BI: 21,7-58,8) bijnierschorsinsufficiëntie na de eerste test. Na 4 weken was dit percentage afgenomen tot 14,9 (95%-BI: 6,8-29,5). Studies die opnieuw testten na 6 maanden lieten zien dat 56,4% van de patiënten (95%-BI: 38,2-72,9) bijnierschorsinsufficiëntie had na de eerste test. Na 6 maanden was het percentage nog steeds 25,3 (95%-BI: 19,4-32,3).

SENSITIVITEITSANALYSES

Voor de sensitiviteitsanalyses combineerden we alle studies met astmapatiënten als referentiegroep; hierbij was het percentage bijnierschorsinsufficiëntie 11,1 (95%-BI: 6,8-17,7). Als alleen studies werden geïncludeerd die expliciet vermeldde dat de tijd tussen de laatste dosis glucocorticoïden en het moment van testen ≥ 24 h was, was het percentage patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie iets lager (6,6%; 95%-BI: 2,2-18,3). Als alleen studies werden geanalyseerd die gebruikmaakten van de stimulatietest met ACTH 250 μ g, had 8,5% (95%-BI: 4,7-14,8) van de patiënten bijnierschorsinsufficiëntie.

BESCHOUWING

Wij voerden een systematische review en meta-analyse uit om het percentage patiënten te schatten dat bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelt na gebruik van glucocorticoïden. Afhankelijk van de toedieningsvorm varieerde het percentage patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie van 4,2 bij nasaal toegediende glucocorticoïden tot 52,2 bij intra-articulaire glucocorticoïden. Gestratificeerd naar ziekte varieerde het percentage van 6,8 bij astmapa-

TABEL 3 Absolute risico op bijnierschorsinsufficiëntie bij astmapatiënten na glucocorticoïdgebruik, uitgesplitst naar behandelduur en dosering

factor	studies; n	patiënten; n	absoluut risico; % (95%-BI)
duur*			
korte termijn	20	420	1,4 (0,3-7,4)
gemiddelde termijn	28	738	11,9 (5,8-23,1)
lange termijn	17	483	27,4 (17,7-39,8)
dosering†			
lage dosis	9	248	2,4 (0,6-9,3)
gemiddelde dosis	33	900	8,5 (4,2-16,8)
hoge dosis	23	464	21,5 (12,0-35,5)

* De duur van de behandeling met glucocorticoïden was als volgt gedefinieerd: gebruik van glucocorticoïden gedurende < 28 dagen als 'korte termijn', 28 dagen-1 jaar als 'gemiddelde termijn'- en > 1 jaar als 'lange termijn'.

† De dosering was gedefinieerd aan de hand van de aanbevolen dosering glucocorticoïden, waarbij doses tussen de onderste en bovenste grens van de aanbeveling waren omschreven als 'gemiddelde dosis', doses onder de onderste grens als 'lage dosis' en doses boven de bovenste grens als 'hoge dosis'.

tiënten die alleen inhalatieglucocorticoïden gebruikten tot 60 bij patiënten met hematologische maligniteiten. Bij astmapatiënten varieerde het percentage bijnierschorsinsufficiëntie afhankelijk van de dosis van 2,4 (lage dosis) tot 21,5 (hoge dosis), en afhankelijk van de behandelduur van 1,4 (< 28 dagen) tot 27,4 (> 1 jaar).

Dit betekent dat er geen toedieningsvorm, ziekte, dosering of behandelduur was waarbij het risico op bijnierschorsinsufficiëntie veilig kon worden uitgesloten. Hoewel het percentage patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie na

gebruik van glucocorticoïden in de tijd afnam, hield een substantieel aantal patiënten bijnierschorsinsufficiëntie na 6 maanden.

Dit is de eerste meta-analyse die een brede blik biedt op het risico op bijnierschorsinsufficiëntie na gebruik van verschillende typen glucocorticoïden bij verschillende ziekten. Er is slechts 1 eerdere meta-analyse gepubliceerd over bijnierschorsinsufficiëntie bij astmapatiënten; deze studie rapporteert percentages bijnierschorsinsufficiëntie van 5,5-13,3.¹⁶ Dit komt overeen met de resultaten uit

TABEL 4 Absolute risico op bijnierschorsinsufficiëntie na glucocorticoïdgebruik, uitgesplitst naar moment van testen

testmoment	studies; n	patiënten; n	absoluut risico; % (95%-BI)
kortetermijnbehandeling met hoge dosering*			
eerste test	6	141	38,7 (21,7-58,8)
test na 4 weken	6	141	14,9 (6,8-29,5)
langetermijnbehandeling met gemiddelde dosering†			
eerste test	5	174	56,4 (38,2-72,9)
test na 6 maanden	5	174	25,3 (19,4-32,3)

* Een behandeling met glucocorticoïden was gedefinieerd als 'kortetermijnbehandeling' als een patiënt deze medicijnen gedurende < 28 dagen had gebruikt. Er was sprake van een 'hoge dosering' als de toegediende dosis boven de bovenste grens van de aanbevolen dosering glucocorticoïden lag.

† Een behandeling met glucocorticoïden was gedefinieerd als 'langetermijnbehandeling' als een patiënt gedurende > 1 jaar deze medicijnen had gebruikt. Een patiënt gebruikte een 'gemiddelde dosering' als de toegediende dosis tussen de onderste en bovenste grens van de aanbevolen dosering glucocorticoïden lag.

LEERPUNTEN

- **Bijnierschorsinsufficiëntie is een veelvoorkomende bijwerking na het gebruik van glucocorticoiden.**
- **Van de ten minste 1% van de bevolking die glucocorticoiden gebruikt, ontwikkelt 1,4-60% bijnierschorsinsufficiëntie, waarbij het risico afhangt van de behandelduur, toedieningsvorm, dosering en onderliggende ziekte.**
- **Als een patiënt met glucocorticoiden wordt behandeld, is er geen enkele toedieningsvorm, ziekte, dosering of behandelduur waarbij het risico op bijnierschorsinsufficiëntie kan worden uitgesloten.**
- **Patiënten dienen bij het begin van een behandeling met glucocorticoiden geïnformeerd te worden over het risico op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie.**
- **Vanwege de specifieke symptomen die bijnierschorsinsufficiëntie kan veroorzaken, is het raadzaam om patiënten met onverklaarde symptomen na het staken van glucocorticoiden te testen op mogelijke bijnierschorsinsufficiëntie.**

onze meta-analyse, namelijk het percentage bijnierschorsinsufficiëntie van 6,8 bij astmapatiënten die alleen inhalatieglucocorticoiden gebruikten.

De geïncludeerde studies vertoonden heterogeniteit in type glucocorticoïd, onderliggende ziekte, dosering, behandelduur en toedieningsvorm. Het is belangrijk te beseffen dat deze heterogeniteit de klinische praktijk weerspiegelt. Men moet er ook rekening mee houden dat de ziekte, dosering, behandelduur en toedieningsvorm onderling gerelateerd zijn. In onze gestratificeerde analyses hebben wij niet gecorrigeerd voor alle onderling afhankelijke factoren, met name omdat deze factoren ook in de klinische praktijk gerelateerd zijn, maar ook omdat meta-regressietechnieken deze factoren niet uit elkaar kunnen halen zonder de beschikbaarheid van individuele-patiëntengegevens.

Een hogere dosis van en een langere behandelduur met glucocorticoiden veroorzaken een hogere serumconcentratie hiervan en daarmee een hoger risico op bijnierschorsinsufficiëntie.¹⁷ Zo resulteert het gebruik van orale glucocorticoiden in hogere systemische concentraties glucocorticoiden dan het gebruik van inhalatieglucocorticoiden, of dermale of nasale glucocorticoiden, waardoor patiënten die orale glucocorticoiden gebruiken een hoger risico hebben op bijnierschorsinsufficiëntie.¹⁸

Ook intra-articulaire glucocorticoiden worden in hoge doses toegediend en hiervan is bekend dat zij binnen 24-48 h de cortisolsecretie onderdrukken, die pas herstelt na 1-4 weken.¹⁹ Dit vormt mogelijk een verklaring voor het frequente voorkomen van bijnierschorsinsuffici-

entie bij deze patiënten. Het hoge risico op bijnierschorsinsufficiëntie wordt mogelijk ook verklaard doordat glucocorticoïdinjecties depots vormen. Hierdoor zijn er in het lichaam continu glucocorticoiden aanwezig en deze hoeveelheid neemt geleidelijk af, niet abrupt.

De meeste studies die we includeerden gaven geen informatie over de therapietrouw. Hierdoor was het niet mogelijk om te kijken naar de impact van therapietrouw of -ontrouw op het risico op bijnierschorsinsufficiëntie.

De geïncludeerde studies toonden ook heterogeniteit in de bepaling van de cortisolconcentratie en in het type test dat gebruikt werd voor evaluatie van de cortisolreserve. De sensitiviteitsanalyses toonden geen wezenlijk verschil in het percentage bijnierschorsinsufficiëntie als alleen artikelen werden geïncludeerd die radio-immunoassay gebruikten, of als alleen artikelen geïncludeerd werden waarin de stimulatietest met ACTH 250 µg was gebruikt.

Glucocorticoiden worden gebruikt door ten minste 1% van de bevolking.³ Onze meta-analyse toont dat het risico dat deze patiënten bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelen 1,4-60,0% is. Verschijnselen van lichte tot matige bijnierschorsinsufficiëntie, zoals vermoeidheid en buikklachten, zijn specifiek en worden dus niet zonder meer toegeschreven aan bijnierschorsinsufficiëntie. Daarnaast ontbreken accurate voorspellers om onderscheid te maken tussen patiënten die bijnierschorsinsufficiëntie zullen ontwikkelen en zij die dat niet ontwikkelen. Ook is er onvoldoende bewijs dat enig afbouwschema na gebruik van glucocorticoiden efficiënt of veilig is.²⁰

Daarom is het aan te bevelen alle patiënten met onverklaarde symptomen na het afbouwen van glucocorticoiden te testen op mogelijke bijnierschorsinsufficiëntie. Patiënten met een onvoldoende cortisolrespons moeten worden behandeld met fysiologische doseringen hydrocortison.

CONCLUSIE

Alle patiënten die behandeld worden met glucocorticoiden lopen risico op het ontwikkelen van bijnierschorsinsufficiëntie. In de eerste plaats impliceert dit dat behandelaars patiënten die glucocorticoiden gebruiken moeten informeren over het risico op en de symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie. Daarnaast moeten behandelaars overwegen patiënten te testen op bijnierschorsinsufficiëntie na het staken van hoge doses glucocorticoiden of een langetermijnbehandeling met deze medicijnen. Ten slotte moet met name laagdrempelig op bijnierschorsinsufficiëntie worden getest bij patiënten die specifieke symptomen hebben na het staken van glucocorticoiden.

LITERATUUR

- 1 Rodger RS, Watson MJ, Sellars L, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical suppression and recovery in renal transplant patients returning to maintenance dialysis. *Q J Med*. 1986;61:1039-46.
- 2 Spiegel RJ, Oliff AI, Bruton J, Vigersky RA, Echelberger CK, Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet*. 1979;1:630-3.
- 3 Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000;93:105-11.
- 4 Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
- 5 Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335:1206-12.
- 6 Chrousos GP, Harris AG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression and inhaled corticosteroid therapy. 1. General principles. *Neuroimmunomodulation*. 1998;5:277-87.
- 7 Christy NP. HPA failure and glucocorticoid therapy. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1984;19:77-9.
- 8 Jamilloux Y, Liozon E, Pugnet G, et al. Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: a cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8:e68713.
- 9 Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*. 1999;282:671-6.
- 10 Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1992;326:226-30.
- 11 LaRochelle GE Jr, LaRochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med*. 1993;95:258-64.
- 12 Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:923-31.
- 13 Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg*. 1969;56:216-19.
- 14 González J, Villabona C, Ramón J, et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:199-204.
- 15 Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2171-80.
- 16 Masoli M, Weatherall M, Holt S, Shirtcliffe P, Beasley R. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:960-7.
- 17 Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941-55.
- 18 Sorkness CA, LaForce C, Storms W, Lincourt WR, Edwards L, Rogenes PR. Effects of the inhaled corticosteroids fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, and flunisolide and oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult patients with asthma. *Clin Ther*. 1999;21:353-67.
- 19 Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28:749-56.
- 20 Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*. 2013;24:714-20.