

# **Richtlijn Afbouwen Glucocorticoïden bij kinderen**

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

**Colofon**

RICHTLIJN AFBOUWEN GLUCOCORTICOÏDEN BIJ KINDEREN  
©2019

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT  
088 282 33 06  
nvk@nvk.nl  
www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep.....	4
Algemene inleiding .....	5
Verantwoording.....	10
Module 1 Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis.....	16
Module 2 Diagnostische accuratesse van de ACTH-test .....	35
Module 3 Afbouwen van glucocorticoïden .....	55
Bijlage 1 Reacties schriftelijke Invitational conference .....	67
Bijlage 2 Kennislacunes.....	73

## Samenstelling van de werkgroep

### Werkgroep

- Dr. H.J. van der Kamp, kinderarts – endocrinoloog, werkzaam in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum te Utrecht, NVK, voorzitter
- Dr. S.S.M. Kamphuis, kinderarts – reumatoloog/immunoloog, werkzaam in het Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus Universitair Medisch Centrum te Rotterdam, NVK
- Dr. P.J.F.M. Merkus, kinderarts – pulmonoloog, werkzaam in het Radboud Amalia Kinderziekenhuis te Nijmegen, NVK
- Dr. E.J. Schroor, kinderarts, werkzaam in Isala te Zwolle, NVK

### *Met ondersteuning van:*

- Dr. S. Persoon, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten te Utrecht
- Ing. L.H.M. Niesink-Boerboom MSc, literatuurspecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Algemene inleiding

### Leeswijzer:

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar aanverwante producten zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke bijlagen (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

### Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Binnen de kindergeneeskunde wordt frequent gebruik gemaakt van een glucocorticoïd-behandeling om een diversiteit aan ziekten te behandelen. Indien een behandeling langer dan 14 dagen nodig is, wordt de kans groter dat er een bijnierschorssuppressie ontstaat (Caudri, 2014, Paragliola 2017). Hierdoor heeft de patiënt een potentieel risico op een bijniercrisis (ofwel Addisonse crisis). Er bestaat momenteel geen consensus over de noodzaak van een afbouw- en/of stress-schema bij patiënten die (tijdelijk) glucocorticoïden gebruik(t)en.

De belangrijkste vragen die in deze richtlijn worden gesteld zijn:

- Bij welke dosis, frequentie, duur, type en toedieningsvorm glucocorticoïdgebruik is het afbouwen van glucocorticoïden bij kinderen geïndiceerd?
- Is de ACTH-test geschikt om bijnierschorsinsufficiëntie vast te stellen dan wel uit te sluiten?
- Wat is het optimale afbouwschema van glucocorticoïden bij een kind van een bepaalde leeftijd of bij een bepaald type, toedieningsvorm, of duur van glucocorticoïdgebruik?

### Doel van de richtlijn

In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor het afbouwen van glucocorticoïden bij kinderen (>1 maand & <18 jaar) die langer dan 14 dagen zijn behandeld met een glucocorticoïd. Hiermee wordt een bijdrage geleverd aan het verminderen van het risico op een bijniercrisis bij deze patiënten en verbetering van de kwaliteit van leven.

### Afbakening van de richtlijn

*Om welke patiëntengroep gaat het?*

Glucocorticoïden worden voor diverse ziekten gebruikt, denk hierbij bijvoorbeeld aan de behandeling van nefrotisch syndroom, leukemie of andere oncologische/hematologische aandoeningen, inflammatoire darmziekten, reuma, eczeem en astma. Er zijn circa 1500 kinderen per jaar in Nederland die langer dan 14 dagen een behandeling met glucocorticoïden ondergaan en daardoor een risico lopen op een bijnierschorssuppressie. Dit aantal is waarschijnlijk een onderschatting, het betreft een aanname op basis de prevalentie van de volgende ziekten: kinderkanker, astma, syndroom van West en inflammatoire darmziekte. Daarnaast betreft het de systemische toediening van glucocorticoïden, inhalatiesteroïden zijn hierbij niet meegerekend.

De werkgroep heeft niet a priori bepaalde toedieningsvormen uitgesloten. Momenteel wordt ook door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) gewerkt aan de Leidraad Dermatocorticosteroiden (deze is op het moment van schrijven reeds in commentaar geweest). Er is getracht om de aanbevelingen van de richtlijn en de leidraad op elkaar te laten aansluiten.

#### *Wat zijn de mogelijke interventies/therapieën of (diagnostische) testen?*

Langdurige bijnierschorssuppressie leidt tot een bijnierschorsinsufficiëntie. Er zijn diverse testen bekend om een bijnierschorsinsufficiëntie aan te tonen of uit te sluiten. Bij volwassenen wordt met name de insuline tolerantie test (ITT) gebruikt. Dit lijkt de meest betrouwbare test (hoogste sensitiviteit en specificiteit) (Plumpton, 1969; Ng, 2016). Als alternatief wordt de metyrapon-test gebruikt.

Bij kinderen wordt met name de low dose ACTH-test (1mcg) gebruikt. Van deze test wordt gedacht dat het de gehele hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) test, dus dat bij een adequate respons (afkapwaarde is afhankelijk van betreffende assay) geen stress-schema (meer) nodig is (Plumpton, 1969; Ng, 2016; Chrousos, 2009). Voor kinderen  $\geq 6$  jaar is de metyrapon-test een alternatief. Een nadeel van deze test is dat kinderen dan een nacht in het ziekenhuis moeten blijven en dat deze test in diverse ziekenhuizen niet of zelden gebruikt wordt.

De (ochtend) cortisol bepaling wordt veel gebruikt in studies, maar bij het gebruik van deze test zitten wat haken en ogen. In het bloed is cortisol voor 90 tot 95% gebonden aan het cortisol bindende globuline (CBG). Bij oestrogeen toediening (orale anticonceptiva) neemt het CBG en daarmee de cortisol concentratie toe. Bij een verlaagde eiwitaanmaak zoals bij leverfunctiestoornissen en anorexie geldt het omgekeerde. Variaties in de concentratie van CBG en albumine hebben dus invloed op de totale cortisolconcentratie die gemeten wordt in het serum (Bons, 2012). Bepaling van het (ochtend) cortisol is daarom alleen behulpzaam als de uitkomst boven de afkapwaarde voor de betreffende assay valt en patiënt geen orale anticonceptiva gebruikt. Vaak wordt een afkapwaarde 0,55 of 0,43  $\mu\text{mol/L}$  bij methode van Roche aangehouden.

#### *Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?*

De belangrijkste patiëntrelevante uitkomstmaten in deze richtlijn zijn bijnierschorsinsufficiëntie, bijniersufficiëntie, bijniercrisis en kwaliteit van leven.

### **Beoogde gebruikers van de richtlijn**

Deze richtlijn is geschreven voor patiënten en alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen (1 maand - 18 jaar) die langer dan 14 dagen zijn behandeld met glucocorticoïden.

### **Definities en begrippen**

*Wat zijn de belangrijkste definities die in de richtlijn gebruikt worden?*

#### Hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as)

De Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)-as heeft een belangrijke rol bij basale- en stress gerelateerde homeostase. Vanuit de hypothalamus stimuleert het Corticotrofisch Releasing Hormoon (CRH) de hypofyse tot productie van adrenocorticotrofisch hormoon (ACTH). De fysiologische ACTH afgifte vindt plaats tussen 4 en 6 uur in de vroege ochtend, gevolgd door een oploop van cortisol tussen 6 en 8 uur. Deze piek is verantwoordelijk voor het fris beginnen van de dag. De ACTH afgifte is behalve afhankelijk van het slaappatroon, voedingsschema en daglicht, ook gerelateerd aan intensieve activiteit en stress. Extra ACTH afgiftes in stressvolle situaties zorgen voor adequate cortisol spiegels gedurende de dag. De CRH/ACTH productie wordt geremd via een negatieve feedback door koppeling van cortisol aan de glucocorticoïdreceptor (Chrousos, 2009).

#### Bijnierschorssuppressie (leidende tot bijnierschorsinsufficiëntie)

Exogene synthetische glucocorticoïden binden aan de endogene glucocorticoïdreceptor in de hersenen en remmen de afgifte van CRH en ACTH. Hierdoor vindt er geen stimulatie meer plaats van de bijnierschors en vermindert of stopt de endogene cortisolproductie. De bijnierschors kan na 14 dagen atrofisch worden, dat is meestal reversibel.

Om in het geval van een bijnierschorsinsufficiëntie dan wel bijnierschorssuppressie het risico op een bijniercrisis te minimaliseren is het noodzakelijk om -nadat het glucocorticoïd voor de behandeling van de primaire ziekte niet meer nodig is- de exogene glucocorticoïden geleidelijk en voorzichtig af te bouwen.

#### Bijnier (Addisonse) crisis/acute bijnierschorsinsufficiëntie

Van een bijnierschorsinsufficiëntie wordt gesproken indien de bijnierschors niet in staat is om voldoende cortisol te produceren. Cortisol geeft bloeddruktoename en zet de gluconeogenese aan. Patiënten met acute bijnierschorsinsufficiëntie (Addisonse- of bijniercrisis) kunnen zich presenteren met hypotensie, hypoglycaemie en gedaald bewustzijn. Dit beeld wordt getriggerd door infecties of trauma. Wanneer een bijniercrisis niet tijdig wordt behandeld, is de mortaliteit hoog. Hierbij is het mortaliteitsrisico het hoogst bij jonge (<2jr) kinderen die ook nog een groeihormoon deficiëntie hebben (Shulman, 2007). Ook adolescenten zijn een risicogroep voor een bijniercrisis doordat zij hun zelfmanagementvaardigheden ten aanzien van ziekte en medicatie overschatten en hiermee het risico op een bijniercrise onderschatten.

#### Chronische bijnierschorsinsufficiëntie

Van een bijnierschorsinsufficiëntie wordt gesproken indien de bijnierschors niet in staat is om voldoende cortisol te produceren. Symptomen van chronische bijnierschorsinsufficiëntie zijn ernstige vermoeidheid, (spier)zwakte, anorexie, gewichtsverlies, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, duizeligheid en psychische symptomen zoals depressie.

#### “Glucocorticoïd onttrekkingsyndroom”

Patiënten bij wie de dosering glucocorticoïden wordt verminderd kunnen onttrekkingsverschijnselen ontwikkelen, zonder dat er sprake is van een daadwerkelijk glucocorticoïd tekort (Hochberg, 2003). Dit leidt ertoe dat het soms moeilijk is om volledig met substitutie te stoppen. Dit staat los van een eventueel recidief van de primaire ziekte. Er zijn aanwijzingen dat de onttrekkingsverschijnselen worden veroorzaakt door remming van het dopaminerge systeem en activatie van het perifere noradrenerge systeem. De

griepachtige verschijnselen die hierbij optreden worden veroorzaakt door een toename van IL-6, TNF- $\alpha$  en IL-1 $\beta$  (Hochberg, 2003).

#### Afbouwschema glucocorticoïden

Een afbouwschema is een voor de patiënt specifiek, goed gedocumenteerd en consistent plan om geleidelijk de hoeveelheid glucocorticoïden te verminderen met als doel de bijnierfunctie te laten herstellen zonder dat de patiënt daar onnodig veel bijwerkingen van ondervindt.

#### Stress-schema

Een stress-schema is een patiënt specifiek schema waarin is opgenomen onder welke omstandigheden extra glucocorticoïden, zowel dosis als frequentie, gebruikt moeten worden om een bijniercrisis te voorkomen.

#### *Testen*

##### ACTH-test

Het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) wordt in de hypofyse gevormd (Chrousos, 2009). De synthetische vorm (tetracosactide) kan i.v. gegeven worden om de cortisolproductie in de bijnier te stimuleren. De low dose (1 mcg) test (LDSST) wordt gebruikt om de cortisolproductie te meten. Deze is adequaat indien de oploop cortisol boven de afkapwaarde van betreffende assay komt (meestal  $\geq 0,55$   $\mu\text{mol/L}$  of  $\geq 0,43$   $\mu\text{mol/L}$  bij de nieuwste Roche assay is). De high dose (250 mcg) ACTH-test (SSST) wordt meestal gebruikt om de oploop van androgenen in de steroïdsynthese te meten. De diagnostische accuratesse van de ACTH-test zal worden besproken in deze richtlijn.

##### Insuline Tolerantie Test (ITT)

Deze test wordt gezien als de enige gevalideerde test die een uitkomst geeft over de gehele HPA-as in vergelijking met chirurgische stress. Cortisol stijgt in reactie op een hypoglycemie  $< 2,2$  mmol/L bij een symptomatische patiënt. Bij kinderen wordt deze test, gezien het risico op een hypoglycemie en de eventuele restschade ervan (Plumpton, 1969), in Nederland niet gebruikt.

##### Metyrapon-test

Metyrapon is een blokker van het 11 $\beta$ -hydroxylase enzym. Hierdoor kan er geen cortisol gevormd worden. Bij voldoende ACTH stijging zal er een toename zijn van het 11-deoxycortisol. Deze test geeft ook een goed beeld van het herstel van de HPA-as. Deze test kan NIET bij kinderen  $<$  dan 6 jaar gebruikt worden gezien het hogere risico van de verminderde cortisolproductie en het neerslaan van metyrapon in de witte stof van de hersenen (Forest, 2003).

#### **Literatuur**

- Bons, J. A., Havekes, B., & Menheere, P. P. (2012). Cortisol en het syndroom van cushing. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 156(10).
- Cegla J, Jones B, Seyani L, et al. Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):738-42. doi: 10.1111/cen.12043. PubMed PMID: 22998100.
- Caudri D, van den Akker E. Glucocorticoïd- stress-schema bij kinderen. Praktische Pediatrie, 2014;1:43-46



- Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):272-83. doi: 10.1159/000216185. Epub 2009 Jun 29. Review. PubMed PMID: 19571588; PubMed Central PMCID: PMC2790806.
- Forest MG: Adrenal Function tests; in Ranke MB (ed): *Diagnostics of Endocrine function in children and adolescents*, ed 3, Basel, Karger, 2003, pp 372-426.
- Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*. 2003;24(4):523-38. Review. PubMed PMID: 12920153.
- Ng SM, Agwu JC, Dwan K. A systematic review and meta-analysis of Synacthen tests for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(9):847-53. doi: 10.1136/archdischild-2015-308925. Epub 2016 Mar 7. Review. PubMed PMID: 26951687.
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10). pii: E2201. doi: 10.3390/ijms18102201. Review. PubMed PMID:29053578; PubMed Central PMCID: PMC56668q82.
- Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg*. 1969;56(3):216-9. PubMed PMID: 5776687.
- Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; et al. Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(2):e484-94. Epub 2007 Jan 22. Review. PubMed PMID: 17242136.

## **Verantwoording**

### **Methodologie richtlijnontwikkeling**

#### *Geldigheid*

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn.

#### *Algemene gegevens*

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://www.kennisinstituut.nl)) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

### **Samenstelling werkgroep**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een werkgroep ingesteld, bestaande uit gemandateerde vertegenwoordigers van de NVK die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen die worden behandeld met glucocorticoïden (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

### **Belangenverklaringen**

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepsleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepsleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van der Kamp	Kinderarts endocrinoloog	- Regelmatig betrokken bij Bijniernet en NVACP	-	Geen actie nodig
Schroor	Kinderarts	-	-	Geen actie nodig
Merkus	Kinderarts-pulmonoloog	Voorzitter NVK-SKL sectiehoofd kindergeneeskunde lid WAC Longfonds lid LAN Lid Werkgroep Nosmokind  Betaald: Associate Editor ERJ	-	Geen actie nodig
Kamphuis	Kinderarts-reumatoloog/immunoloog	Lid medische adviesraad patiëntenvereniging NVLE. Lid namens sectie kinderreumatologie in pCSO. Voorzitter Europese Lupus Working Party.	-	Geen actie
Persoon	Adviseur Kennisinstituut	Gastvrijheidsaanstelling afdeling Revalidatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, in verband met promotietraject. Project: Physical fitness to improve fitness and combat fatigue in patients with multiple myeloma or lymphoma treated with high dose chemotherapy. April-augustus 2018: Docent Team Technologie, Fontys Paramedische Hogeschool. Begeleiden van studenten bij afstudeerstages. Max 1 dag in de week, betaald.	Geen, Promotieonderzoek werd gefinancierd door KWF, financier had geen invloed op uitkomsten onderzoek of op huidige werkzaamheden	Geen actie nodig
Niesink-Boerboom	Informatiespecialist	-	-	Geen actie nodig

### Inbreng patiëntenperspectief

Tijdens alle stappen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met het patiëntperspectief. Met de Stichting Kind en Ziekenhuis en de Patiëntenfederatie heeft voorgaand aan het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het patiëntperspectief

en de conceptringrichtlijn is voor commentaar aan Stichting Kind en Ziekenhuis, de Patiëntenfederatie en Diabetesvereniging Nederland voorgelegd.

### **Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodules en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabellen zijn te vinden in de bijlagen van de afzonderlijke modules. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die de implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

### **Werkwijze**

#### *AGREE*

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

#### *Knelpuntenanalyse, uitgangsvragen en uitkomstmaten*

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Op basis van de uitkomsten van deze inventarisatie zijn door de voorzitter en de adviseur concept uitgangsvragen opgesteld, die vervolgens met de werkgroep zijn besproken. Het conceptraamwerk is schriftelijk voorgelegd aan betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties. Door de Diabetesvereniging Nederland, Stichting Kind en Ziekenhuis, Lareb, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers en de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen is inhoudelijke input op het conceptraamwerk geleverd. Deze input is met de werkgroep besproken, waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Een overzicht met antwoorden op de schriftelijk ingestuurd punten is in de richtlijn opgenomen onder aanverwante producten.

Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten op hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als 1) cruciaal, 2) belangrijk (maar niet cruciaal) en 3) onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag.

### *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

### *Samenvatten van de literatuur*

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

### *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

#### A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"><li>er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"><li>er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"><li>er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>

Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>• de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>
-----------	--

#### B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

#### *Formulieren van de conclusies*

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

#### *Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)*

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

#### *Formulieren van aanbevelingen*

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

#### *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en

infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

#### *Indicatorontwikkeling*

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn heeft de werkgroep overwogen om interne kwaliteitsindicatoren te ontwikkelen om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn, omdat er geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die de implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

#### *Kennislacunes*

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

#### *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

#### **Literatuur**

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub. 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijnen database.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html). 2012.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

## Module 1 Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis

### Uitgangsvraag

Bij welke dosis, leeftijd, frequentie, duur, type en toedieningsvorm glucocorticoïdgebruik is het afbouwen van glucocorticoïden bij kinderen geïndiceerd?

### Inleiding

Binnen de kindergeneeskunde wordt frequent gebruik gemaakt van glucocorticoïdbehandeling om een diversiteit aan ziekten te behandelen. Indien een behandeling langer dan 14 dagen nodig is, wordt de kans groter dat er een bijnierschorssuppressie ontstaat. Hierdoor heeft de patiënt een potentieel risico op een bijniercrisis (ofwel Addisonse crisis). Het is niet bekend bij welke glucocorticoïden, welke dosering of duur van de behandeling het risico op bijnierschorssuppressie/bijnierschorsinsufficiëntie het grootst is. Mogelijk is het risico ook gerelateerd aan de leeftijd. Er is behoefte aan duidelijkheid met betrekking tot de risicopopulatie, zodat bij deze populatie de juiste vervolgstappen kunnen worden gezet.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Welke factoren zijn voorspellend voor een bijniercrisis en/of bijnierschorsinsufficiëntie?

- P: patiënten (1 maand -18 jaar) die glucocorticoïden hebben gebruikt;
- I: potentieel voorspellende factoren: dosis, leeftijd, frequentie per dag, duur van de behandeling (minimaal 14 dagen) en type glucocorticoïd en toedieningsvorm glucocorticoïd;
- C: niet van toepassing (prognostische vraag);
- O: bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis.

### Interventie

De werkgroep heeft niet a priori afkapwaarden gedefinieerd voor de potentieel voorspellende factoren, maar ging uit van de in de studies beschreven definities en gebruikte afkapwaarden. In de literatuursamenvatting worden de doseringen zoals beschreven in de geïnccludeerde artikelen beschreven. Met de factor 'toedieningsvorm' wordt bedoeld of de glucocorticoïd bijvoorbeeld oraal, rectaal of cutaan werd gegeven of werd geïnhaleerd.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Bij de uitkomstmaat bijnierschorsinsufficiëntie werden de resultaten zoals bepaald door middel van (ochtend) cortisolmetingen (tussen 8 en 10 uur 's ochtends) of door middel van een stimulatietest (bijv. low dose ACTH test, insuline tolerantie test of metyrapon-test) geïnccludeerd. De werkgroep heeft de



uitkomstmaat bijniercrisis niet à priori gedefinieerd, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

#### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In deze vraag zijn we specifiek op zoek naar literatuur die antwoord kan geven op de vraag welke patiënten veel of juist weinig risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Idealiter kan dan met een klinische beslisregel (algoritme) de kans op een goede of slechte uitkomst voor de individuele patiënt worden ingeschat. Bij voorkeur is hier een multivariaat (predictie) model beschikbaar en is het predictiemodel ook getest op een onafhankelijke patiëntenpopulatie (diagnostische accuratesse bekend).

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 1 februari 2018 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over voorspellende factoren voor een glucocorticoïden geïndiceerde bijnierschorsinsufficiëntie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 480 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: artikelen over kinderen, één van de hierboven benoemde mogelijke prognostische factoren onderzoekend, bij voorkeur in een multivariaat predictiemodel, bij minimaal 20 patiënten, en op de uitkomst bijnierschorsinsufficiëntie en/of bijniercrisis. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 44 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst bleek er geen studie beschikbaar waarin er een multivariaat predictiemodel is ontwikkeld. Wel zijn er drie studies gevonden die enig inzicht geven, en deze drie studies zijn definitief geselecteerd. De overige 41 studies zijn geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

### **Samenvatting literatuur**

#### *Beschrijving studies*

In de literatuur zijn verschillende studies gevonden die mogelijk enig inzicht geven op het antwoord van de uitgangsvraag (Ahmet, 2017; Hawcutt, 2015; Rensen, 2017). Echter, gezien de beperkingen in het design van deze studies moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd. Voor details van deze studies zie tabel 1 en de evidencetabel.

Ahmet (2017) onderzocht met univariate modellen welke factoren voorspellend zijn voor de aanwezigheid van bijnierschorsuppressie na de afbouw van glucocorticoïden tot de fysiologische dagdosis bij kinderen met reumatische aandoeningen die minimaal vier weken waren behandeld met glucocorticoïden. Er was sprake van bijnierschorsuppressie indien het ochtendcortisolniveau  $<108$  nmol/L was of als de low dose ACTH simulatietest (1 mcg) afwijkend was ( $<500$  nmol/L; verricht na staken van de glucocorticoïden). In totaal werden 31 kinderen ( $<16$  jaar) bestudeerd die een mediane duur van 39 weken oraal prednisongebruik hadden in een gemiddelde dosis van  $8,9$  mg/m<sup>2</sup> en een mediane maximum dosis van  $26,7$  mg/m<sup>2</sup>

Hawcutt (2015) onderzocht prognostische factoren van basale ochtendcortisolwaarden en piekcortisolwaarden na de low dose ACTH simulatietest (0,5 mcg/1,73 m<sup>2</sup>) bij kinderen met astma die >6 maanden gebruik maakten van inhalatieglucocorticoïden. In totaal werden 525 kinderen (5-18 jaar) bestudeerd. Er werd niet beschreven in deze studie of patiënten de glucocorticoïden verspreid over de dag of éénmaal daags gedoseerd kregen.

Rensen (2017) onderzocht de prevalentie en de duur van hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as suppressie bij patiënten met acute lymfatische leukemie in een Cochrane review. In totaal zijn er in deze review tien studies geïncludeerd (acht relatief kleine, heterogene cohortstudies en twee randomized controlled trials (RCT's)) die in totaal 298 kinderen beschreven. Drie studies, waaronder de twee RCT's, bekeken prognostische factoren van het effect van prednison- en dexamethasongebruik op suppressie van de bijnierfunctie (Einaudi, 2008; Kuperman, 2012; Salem, 2015). De resultaten uit deze studies zijn daarom afzonderlijk beschreven hieronder. De studies gebruikten lage-dosis ACTH simulatietesten om een afwijkende bijnierfunctie vast te stellen. Door verschillen in type, (cumulatieve) dosis, duur en methode van stoppen van glucocorticoïden therapie was het niet mogelijk om de resultaten te poolen.

### *Resultaten*

Tabel 1 beschrijft de afbouwschema's voor de verschillende studies (Ahmet, 2017; Einaudi, 2008, Hawcutt, 2015; Kuperman, 2012; Salem, 2015).

#### (Cumulatieve) dosis van glucocorticoïden

Ahmet (2017) rapporteerde op basis van univariate analyses dat een hoge maximum prednisondagdosis de enige voorspellende factor was voor het optreden van bijnierschorssuppressie bij kinderen met reumatische aandoeningen met >4 weken gebruik van glucocorticoïden: een prednisondagdosis >18mg/m<sup>2</sup> in deze patiëntengroep voorspelde een bijnierschorssuppressie met 71% specificiteit en 88% sensitiviteit. Helaas werd het aantal doseringen per dag en het moment van medicatie inname niet vermeld. De cumulatieve (dosis x duur) prednisondosis (mg/m<sup>2</sup>) was niet geassocieerd met bijnierschorssuppressie.

Hawcutt (2015) rapporteerde dat de baseline cortisolwaarde voor de low dose ACTH simulatietest (0,5 mcg/1,73 m<sup>2</sup>) niet geassocieerd was met de cumulatieve inhalatie-, intranasale, of cumulatieve orale rescue glucocorticoïd dosis bij kinderen met astma met >6 maanden gebruik van inhalatieglucocorticoïden. De piekcortisolwaarde na de low dose ACTH simulatietest was daarentegen wel geassocieerd met de totale cumulatieve dosis van inhalatie-, intranasale en orale rescue glucocorticoïden.

#### Frequentie per dag van de glucocorticoïdbehandeling

Er werden geen studies gevonden die de frequentie van glucocorticoïden behandeling voor de kans op bijnierschorsinsufficiëntie of bijniercrisis bestudeerden.

#### Type en duur van de glucocorticoïden behandeling / duur van bijnierschorssuppressie

De resultaten van de drie studies uit de Cochrane review van Rensen (2017) waarin een vergelijking is gemaakt tussen prednison en dexamethason bij kinderen met acute lymfatische leukemie kwamen niet overeen (Einaudi, 2008; Kuperman, 2012; Salem, 2015).

**Tabel 1. Overzicht van de geïncludeerde studies bij uitgangsvraag 1: gespecificeerd zijn de patiëntpopulatie, gebruikte test, type behandeling (inclusief behandelduur) en het gevolgde afbouwschema.**

Auteur (jaartal)	Patiënten	Test	Type behandeling, inclusief behandelduur	Afbouwschema
Ahmet (2017)	N=31 kinderen ( $\leq 16$ jaar) met reumatische aandoeningen, die minimaal vier weken waren behandeld met glucocorticoiden.	Bijnierschorssuppressie werd gedefinieerd als een ochtendcortisolwaarde $<108$ nmol/l of als een cortisolpiek-waarde $<500$ nmol/l op de ACTH test (dosis 1 mcg ACTH, bloedafname na 15, 30 en 60 minuten).	Minimaal 4 weken oraal prednisongebruik, mediane behandelduur 39,6 weken.	Bij alle 31 patiënten werd de prednison geleidelijk afgebouwd tot de fysiologische dagdosis die 1x per dag 's morgens werd gegeven. Deze dosis werd 4 weken gecontinueerd en vervolgens werd de ochtendcortisolwaarde bepaald. - Bij een ochtendcortisolwaarde $>171$ nmol/l werd de prednison gestopt en 1 maand later een low dose ACTH test verricht. - Bij een ochtendcortisolwaarde $<171$ nmol/l werd de fysiologische dagdosis prednison gecontinueerd en 4-wekelijks de ochtendcortisolwaarde herhaald. - Bij een ochtendcortisolwaarde $>500$ nmol/l werd de prednison gestopt en geen low dose ACTH test gedaan.
Einaudi (2008) (uit: Rensen, 2017)	N=64 kinderen ( $<18$ jaar) met acute lymfatische leukemie.	Lage-dosis ACTH stimulatietest (1 mcg/1,73 m <sup>2</sup> ) tussen 8.00 en 11.00 uur in de ochtend.	Inductiefase: oraal prednison (60 mg/m <sup>2</sup> /d, verdeeld in 3 dagelijkse doses) gegeven op dag 1 t/m 7. Op dag 8 werden de kinderen gerandomiseerd naar dexamethason (10 mg/m <sup>2</sup> /d) of prednison (60 mg/m <sup>2</sup> /d), beide verdeeld in 3 orale doses t/m dag 29.	Vanaf dag 30 werden de doses van beide corticosteroiden elke 3 dagen vermindert met 50% tot complete beëindiging na 9 dagen.
Hawcutt (2015)	N=525 kinderen (5-18 jaar) met astma en $>6$ maanden gebruik van inhalatieglucocorticoiden.	Low dose korte ACTH stimulatietest, bestaande uit een dosis van 500 ng/1,73m <sup>2</sup> Synacthen. Bloed werd afgenomen op t= 0, 15, 20, 25, 30 en 35 minuten. Alle tests werden voor 11.00 uur in de ochtend uitgevoerd.	Minimaal 6 maanden gebruik van inhalatiecorticosteroiden.	De ACTH test werd verricht onder gebruik van inhalatieglucocorticoiden.
Kuperman (2012) (uit: Rensen, 2017)	N=29 kinderen (gemiddelde leeftijd $8 \pm 4,4$ jaar) met acute lymfatische leukemie.	Low dose ACTH stimulatietest (1 mcg/m <sup>2</sup> ) (met afwijkende afkapping, 392 nmol/L) tussen 8.00 en 9.00 uur in de ochtend (1,0	Remissie inductiefase: Kinderen werden gerandomiseerd om prednison (40 mg/m <sup>2</sup> /d) of dexamethason (6 mg/m <sup>2</sup> /d) te krijgen, beide verdeeld in 3 dagelijkse	Abrupt staken, geen afbouwschema.

		mcg/m <sup>2</sup> van cosyntropine, basaal cortisol en na 30 minuten).	doses gedurende 28 dagen, zonder afbouw.	
Salem (2015) (uit: Rensen, 2017)	N=40 kinderen (<18 jaar) met acute lymfatische leukemie.	Low dose ACTH stimulatietest (1 mcg tetracosactide (Synacthen, Novartis) tussen 8.00 en 11.00 uur in de ochtend (basaal cortisol en na 30 minuten)).	Inductiefase CCG-1991 protocol: dexamethason 6 mg/m <sup>2</sup> gedurende 28 opeenvolgende dagen, herinductiefase: dexamethason 6 mg/m <sup>2</sup> gedurende 21 opeenvolgende dagen, beide gevolgd door een afbouwfase van onbekende duur. Inductiefase gemodificeerd BFM-1990 protocol: prednison 60 mg/m <sup>2</sup> gedurende 28 opeenvolgende dagen, herinductiefase: prednison 60 mg/m <sup>2</sup> gedurende 21 opeenvolgende dagen, beide gevolgd door een afbouwfase van onbekende duur.	Afbouwen van onbekende duur.

In twee RCT's (Einaudi, 2008; Kuperman, 2012) werden geen verschillen in het ontstaan en de duur van bijnierschorssuppressie gevonden bij patiënten met acute lymfatische leukemie die prednison of dexamethason 28 tot 38 dagen gebruikten. In de observationele studie van Salem (2015) herstelde de HPA-as van patiënten die prednison gebruikten sneller dan die van patiënten die dexamethason gebruikten.

In de studie van Ahmet (2017) werd in een univariate analyse geen relatie gevonden tussen de duur van de glucocorticoïden behandeling en het optreden van bijnierschorssuppressie bij kinderen met reumatische aandoeningen die >4 weken gebruik hadden gemaakt van glucocorticoïden.

#### Toedieningsvorm glucocorticoïd

Er werden geen studies gevonden die het effect van de toedieningsvorm van glucocorticoïden bestudeerden voor de kans op bijnierschorsinsufficiëntie of bijniercrisis.

#### Leeftijd

Hawcutt (2015) rapporteerde dat de baseline cortisolwaarde en de piekcortisolwaarde na de low dose ACTH simulatietest (0,5 mcg/1,73 m<sup>2</sup>) niet geassocieerd was met leeftijd bij kinderen met astma met >6 maanden gebruik van inhalatieglucocorticoïden.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

##### Prognostische factoren

Bij prognostische studies met een observationeel design begint men op een hoog niveau van bewijskracht. De bewijskracht voor de in deze literatuursamenvatting onderzochte prognostische factoren ((cumulatieve) dosis, leeftijd, frequentie per dag, duur van de behandeling, type en toedieningsvorm) werd in totaal met drie niveaus verlaagd. Ten eerste omdat er beperkingen in de onderzoeksopzet waren (mogelijke risk of bias, zie tabellen). Zo was de duur van follow-up te kort in de studie van Hawcutt (2015) en waren de resultaten van de analyses in de studie van Ahmet (2017) en Hawcutt (2015) niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders (geen multivariaat model). Daarnaast was er sprake van een beperkte extrapoleerbaarheid van de resultaten (bias ten gevolge van indirectheid). Er waren verschillen tussen de onderzoekspopulaties: de studies van Einaudi (2008), Kuperman (2012) en Salem (2015) beschreven kinderen met acute lymfatische leukemie, terwijl de studie van Hawcutt (2015) kinderen met astma beschreef en de studie van Ahmet (2017) kinderen met reumatische aandoeningen. Verder waren er verschillen in de gebruikte middelen, doses en meetmethoden om bijnierschorsinsufficiëntie vast te stellen. Tot slot was er, met uitzondering van de studie van Hawcutt (2015), sprake van een gering aantal (<100) patiënten (imprecisie van het resultaat) (Ahmet, 2017; Einaudi, 2008; Kuperman, 2012; Salem, 2015).

#### **Conclusies**

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is niet duidelijk wat het effect is van de (cumulatieve) dosis, leeftijd, frequentie, duur en type toedieningsvorm glucocorticoïden op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis bij kinderen die glucocorticoïden hebben gebruikt.
----------------------------	---

### **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

#### *Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs*

Er zijn geen studies gevonden waarin er door middel van multivariate analyses is onderzocht of, en zo ja, welke dosis, frequentie, duur, type en toedieningsvorm glucocorticoïdgebruik bij welke leeftijd van het kind voorspellend zijn voor een bijnierschorsinsufficiëntie of voor een bijniercrisis bij kinderen die glucocorticoïden hebben gebruikt. Gezien de lage bewijskracht is het moeilijk om de uitgangsvraag op basis van de literatuur te beantwoorden. Echter op basis van het fysiologisch werkingsmechanisme en de expertise van de werkgroep is het toch mogelijk om voor sommige factoren – de frequentie per dag (en tijdstip), het type van glucocorticoïd, de dosis prednison gebruik, en de toedieningsvorm – richting te geven. De werkgroep acht het niet mogelijk om voor de factoren 'leeftijd', 'dosis (op de dosis van prednison na)' en 'duur van de behandeling' van glucocorticoïdgebruik middels specifieke grenzen aan te geven welke kinderen een groter risico lopen. Wel wil de werkgroep met betrekking tot de leeftijd van patiënten extra oplettendheid vragen voor de patiënten < 5 jaar. Daarnaast wordt aangenomen dat er tenminste een behandelduur van 14 dagen moet zijn voordat bijnierschorsinsufficiëntie kan ontstaan (Caudri, 2014; Paragliola, 2017).

#### Frequentie per dag (en tijdstip) van glucocorticoïdbehandeling

De hoogste ACTH afgifte vindt plaats tussen 4 en 6 uur in de ochtend, gevolgd door een oploop van cortisol tussen 6 en 8 uur in de ochtend (Chrousos, 2009). In de avond is de fysiologische cortisolproductie het laagst. Met dit gegeven ligt het voor de hand dat voornamelijk patiënten waarbij de glucocorticoïden ook op een later tijdstip op de dag worden gegeven een groter risico hebben op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie (Cost, 1988). Het risico lijkt afhankelijk van de biologische halfwaardetijd en hiermee werkingsduur van het soort glucocorticoïd (biologische  $t_{1/2}$  prednison is 12 tot 36u, biologische  $t_{1/2}$  hydrocortison is 8 tot 12u, biologische  $t_{1/2}$  dexamethason 36 tot 72u; Farmacotherapeutisch Kompas, 2018).

We hebben ervaren dat er bij schema's waar er om de dag steroïden worden genomen er een lager risico is op bijnierschorsinsufficiëntie. De kans dat er dan afgebouwd moet worden is ook kleiner bij een dergelijk behandelingschema.

#### Type glucocorticoïd

Er is weinig informatie beschikbaar over welk type glucocorticoïd een hoger risico met zich mee brengt. Echter, zoals in de vorige alinea is beschreven lijkt het risico afhankelijk de biologische halfwaardetijd en hiermee met de werkingsduur van het soort glucocorticoïd.

### Toedieningsvorm glucocorticoïd

Het ligt verder voor de hand dat patiënten die orale glucocorticoïden in een suprafysiologische dagdosis gebruiken een groter risico lopen op bijnierschorssuppressie dan patiënten die bijvoorbeeld alleen inhalatieglucocorticoïden gebruiken. Immers, de orale medicatie werkt altijd systemisch, waar de inhalatiemedicatie vooral lokaal werkt. Wanneer er wel sprake is van systemische opname is dat vaak het eerst zichtbaar aan een onverwacht afbuigende lengtegroei en/of Cushingoïde kenmerken. Het risico op bijnierschorssuppressie is groter bij een inhalatie in de avond. Hoewel inhalatie-medicatie met beclomethason de meeste systemische bijwerkingen geeft (Paragliola, 2017), zijn er >60 casussen bekend met bijnierschorssuppressie na behandeling met  $\geq 500$  mcg/dag fluticason (Ahmet, 2011).

Bij gebruik van dermatocorticosteroïden die intermitterend worden gebruikt (2 tot 3 keer per week) is de gedachte dat een dergelijk schema niet snel tot bijniersuppressie zal leiden. Bij matig-ernstig tot ernstig eczeem worden soms echter ook dermatocorticosteroïden gebruikt die één- tot tweemaal daags worden gegeven. Gezien de jeuk-remmende werking en om de therapietrouw te bevorderen ('s avonds meer tijd om te smeren dan 's ochtends en het plakken van de zalf aan de pyjama is minder storend dan de dagelijkse kleding) worden deze middelen vaak voor het slapen gaan aangebracht. Hierdoor is er ook bij éénmaal daags gebruik een kans dat er een bijnierschorsinsufficiëntie ontstaat. De kans op een bijnierschorsinsufficiëntie is bij kinderen < 3 jaar groter door het relatief grote lichaamsoppervlak ten opzichte van het lichaamsgewicht. Bij huidandoeningen zoals bij atopisch eczeem, is de absorptie via de huid bijna tweemaal groter in vergelijking met de gezonde huid (Leidraad dermatocorticosteroïden, NVDV, 2018). Het risico zou ook groter kunnen zijn als er tegelijkertijd andere geneesmiddelen zoals inhalatie/neusspray/gewrichtsinjecties met corticosteroïden of sterke CYP3A4-remmers worden gebruikt. Hoewel bijnierschorsinsufficiëntie bij gebruik van dermatocorticosteroïden niet veel beschreven wordt, dient er wel aan gedacht te worden indien er sprake is van een onverwacht afbuigende lengtegroei en/of Cushingoïde verschijnselen.

Bij alle toedieningsvormen, dus ook bij rectale, nasale of intraveneuze toedieningsvormen is het goed om bedacht te zijn op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer patiënten dagelijks glucocorticoïden gebruiken en/of waarbij er sprake is van een onverwacht afbuigende lengtegroei dan wel Cushingoïde kenmerken.

### Dosis prednison

Prednison bindt aan de glucocorticoïd receptor. Dit complex diffundeert naar de celkern waarbij het DNA wordt afgelezen en resulteert in eiwitproductie (Huisman, 2006). Deze genomische werking verklaart waarom dit effect pas na 30 minuten tot enkele uren optreedt. Bij hoge dosis prednison (GC's) treden ook niet-genomische effecten op (dus zonder aflezen van DNA zoals boven beschreven). Hierbij is het klinisch effect al binnen minuten. Over het algemeen kan gesteld worden dat een hoge dosis sneller werkt dan lage dosis doordat ook niet-genomische effecten optreden. Daarnaast geeft een hogere dosis een hogere saturatie van de glucocorticoïd receptoren en daarmee een toename van de bijwerkingen. De suppressie door GC's op de HPA as wordt toegeschreven aan 1) de afname van receptoren voor ACTH op bijnierschors niveau (genomisch=langzaam)

en 2) de niet genomische (snelle) effecten op hypofyse niveau waarbij de afgifte van ACTH gestopt wordt.

Er zijn geen precieze gegevens over de relatie tussen dosis en bezetting van de receptoren. De gedachte is dat er een grote interindividuele variatie is. Bij 50% bezetting van de glucocorticoïd receptoren zijn er relatief weinig bijwerkingen (Buttgereit, 2002). Er is voor volwassenen berekend met behulp van bekende bindingsconstanten, vrije steroïd concentratie en andere variabelen, dat 7,5 mg/1,73 m<sup>2</sup> prednison een verzadiging van 42% geeft. Dat komt neer op 4 mg/m<sup>2</sup>. Paragliola (2017) geeft aan dat het risico bij deze dosis beperkt is indien prednison in de ochtend en niet langer dan 3 weken gegeven wordt.

#### Leeftijd

Hawcutt (2015) rapporteerde dat de baseline cortisolwaarde en de piekcortisolwaarde na de low dose ACTH simulatietest (0,5 mcg/1,73 m<sup>2</sup>) niet geassocieerd waren met leeftijd en geslacht bij kinderen met astma met >6 maanden gebruik van inhalatieglucocorticoïden. Er zijn geen studies gevonden waarin ook jonge kinderen (<5 jaar) waren geïnccludeerd. De ervaring van de werkgroepsleden is dat kinderen in deze leeftijdsgroep een groter risico hebben op een niet herkende bijnierschorsuppressie. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat bij deze kinderen de klachten vaak niet worden herkend omdat de verschijnselen van bijnierschorsuppressie (zoals algemene malaise) lijken op een virale infectie. Het is daarom belangrijk om bij deze patiëntengroep extra oplettend te zijn.

#### Overige factoren

Er wordt aangenomen dat glucocorticoïden worden gemetaboliseerd via cytochroom CYP3A4. Bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers (bijvoorbeeld antischimmelmiddelen, anti-HIV middelen en CNI-inhibitoren (calcineurineremmers) zoals cyclosporine/tacrolimus) is er sprake van een interactie, en wordt de afbraak van glucocorticoïden geremd. Er kan derhalve sprake zijn van een hogere systematische blootstelling en een grotere kans op bijnierschorsuppressie (Ahmet, 2011). In de studie van Salem (2015) die opgenomen was in de Cochrane review van Rensen (2017) werd ook gerapporteerd dat een hogere dosis fluconazole (>10 mg/kg/d) geassocieerd was met een langere duur van bijnierschorsinsufficiëntie. Bij gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden en andere medicatie wordt geadviseerd het Farmacotherapeutisch Kompas te raadplegen of te overleggen met een apotheker.

#### *Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)*

Niet van toepassing.

#### *Kosten (middelenbeslag)*

Niet van toepassing.

#### *Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders*

Niet van toepassing.

#### *Haalbaarheid en implementatie*

Niet van toepassing.



## Aanbeveling

### *Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie*

Op basis van de hierboven beschreven argumenten is de volgende aanbeveling opgesteld. De werkgroep acht het niet mogelijk om voor de factoren 'leeftijd' en 'dosering' (op de dosis van prednison na) van glucocorticoïdgebruik middels specifieke grenzen aan te geven welke kinderen een groter risico lopen op bijnierschorsinsufficiëntie. Voor de factor 'duur' van glucocorticoïdgebruik is ook geen specifieke grens te geven, maar er wordt aangenomen dat de behandelduur tenminste 14 dagen moet zijn voordat er sprake kan zijn van bijnierschorsinsufficiëntie. Met betrekking tot de leeftijd van patiënten wil de werkgroep wel extra oplettendheid vragen voor de patiënten <5 jaar, aangezien in deze groep het risico op een niet herkende bijnierschorssuppressie groter is.

Overweeg indien de behandelduur met glucocorticoïden langer dan 14 dagen is geweest om bij de volgende patiënten een afbouwschema in te zetten:

- patiënten die dagelijks na 16:00 uur hydrocortison gebruiken;
- patiënten die prednison (>4mg/m<sup>2</sup>) gebruiken na 10 uur 's ochtends;
- patiënten die dexamethason gebruiken;
- patiënten die dagelijks (inhalatie-, cutane, rectale, nasale of intraveneuze) glucocorticoïden gebruiken en waarbij er sprake is van een onverwacht afbuigende lengtegroei dan wel Cushingoïde kenmerken;
- patiënten die tevens een sterke CYP3A4 remmer gebruiken die de afbraak van glucocorticoïden remt.

## Literatuur

- Ahmet A, Brienza V, Tran A, Lemieux J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Frequency and Duration of Adrenal Suppression Following Glucocorticoid Therapy in Children With Rheumatic Diseases. 2017; *Arthritis Care and Research*. 69(8):1224-30.
- Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Aug 25;7:13. PubMed PMID: 21867553; PubMed Central PMCID: PMC3177893.
- Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Köhler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):718-22. PubMed PMID: 12117678; PubMed Central PMCID: PMC1754188.
- Caudri D, van den Akker E. Glucocorticoïd- stress-schema bij kinderen. *Praktische Pediatie*, 2014;1:43-46
- Cost WS. Corticosteroiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132, nr 26;1179-1186
- Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):272-83. doi: 10.1159/000216185. Epub 2009 Jun 29. Review. PubMed PMID: 19571588; PubMed Central PMCID: PMC2790806.
- Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisoni E, Rizzari C, Corrias A, Villa A, Riva F, Saracco P, Pastore G. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):537-41. PubMed PMID: 17828747.
- Farmaceutisch Kompas (internet). (cited 8 October 2018) Available from [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl).
- Hawcutt DB, Jorgensen AL, Wallin N, Thompson B, Peak M, Lacy D, et al. Adrenal responses to a low-dose short synacthen test in children with asthma.(Erratum appears in *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 May;84(5):793; PMID: 27043153). 2015; *Clinical Endocrinology*. 82(5):648-56.
- Huisman AM, Jacobs JW, Buttgereit F, Bijlsma JW. Nieuwe ontwikkelingen in glucocorticoïdtherapie: selectieve glucocorticoïdreceptoragonisten, nitrosteroiden en liposomale glucocorticoïden. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:476-80

- Kuperman H, Odone Filho V, Cristofani LM, Assis de Almeida MT, Setian N, Damiani D. Evaluation of adrenal reserve in children with acute lymphocytic leukemia treated with prednisone or dexamethasone. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):73-80. Epub 2012 Aug 21. PubMed PMID: 22922775.
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 20;18(10). pii: E2201. doi: 10.3390/ijms18102201. Review. PubMed PMID:29053578; PubMed Central PMCID: PMC5666882.
- Rensen N, Gemke RJB, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. 2017; *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(11).
- Salem A, Tantawy A, El Sedfy H, El Laboudy M, Toaima D, Mahmoud N, et al. A prospective study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy. *Hematology* 2015;20(6):320

## Bijlagen bij module 1

### Geldigheid en Onderhoud

Standaard wordt een module na vijf jaar opnieuw beoordeeld. Zijn er ontwikkelingen te verwachten die een eerdere beoordeling nodig maken? Komen er bijvoorbeeld nieuwe studies uit?

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Voorspellende factoren voor een Addison's' crisis/bijnierschorsinsufficiëntie	NVK	2018	2023: of zijn er redenen te verwachten dit eerder te doen?	Eens in de vijf jaar	NVK	Kwalitatief goede nieuwe multivariate analyses

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Overweeg indien de behandelduur met glucocorticoïden langer dan 14 dagen is geweest om bij de volgende patiënten een afbouwschema in te zetten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten die dagelijks na 16:00 uur hydrocortison gebruiken;</li> <li>• Patiënten die prednison (&gt;4mg/m<sup>2</sup>) gebruiken na 10 uur 's ochtends;</li> <li>• Patiënten die dexamethason gebruiken;</li> </ul>	<1 jaar	-	De inhoud van deze aanbeveling moet worden opgenomen in het kinderformularium. Daarnaast is het belangrijk dat de richtlijn op de NVK-website en richtlijnen-database wordt gepubliceerd.	-	Contact over kinderformularium.	NVK, werkgroep	-

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten die dagelijks (inhalatie-, cutane, rectale, nasale of intraveneuze) glucocorticoïden gebruiken en waarbij er sprake is van een onverwacht afbuigende lengtegroei dan wel Cushingoïde kenmerken;</li> <li>• Patiënten die tevens een sterke CYP3A4 remmer gebruiken die de afbraak van glucocorticoïden remt.</li> </ul>							
--	--	--	--	--	--	--	--

## Evidencetabellen

### Evidence table for prognostic studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ahmet, 2017	<p>Type of study: prospective observational cohort</p> <p>Setting: rheumatology clinic</p> <p>Country: Canada</p> <p>Source of funding: unknown</p> <p>Test: Serum cortisol levels were measured by competitive binding immunoenzymatic assay (Beckman Coulter). The blood sample for cortisol levels was obtained between 8:00 and 9:00 AM, prior to administration of daily GC</p>	<p>Inclusion criteria: All patients followed in the rheumatology clinic who had greater than 4 weeks of GC treatment and were ready to discontinue GC therapy between January 2011 and July 2012 were prospectively enrolled in the study.</p> <p>Exclusion criteria: Patients age &gt;16 years were excluded to allow for sufficient length of follow-up. Patients with known adrenal insufficiency</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Sex, maximum GC dose, cumulative GC dose, average GC dose, GC duration, Resolution of AS.</p> <p>Method of measurement not reported (presumably, it was collected from patient files).</p>	<p>Endpoint of follow-up: 2 years</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 8 (21%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Based on univariate analyses:</p> <p>Predictors of AS higher maximum GC dose was the only predictor for AS that reached statistical significance (P=0.04). A ROC curve for maximum prednisone dose (mg/m<sup>2</sup>) for the prediction of AS yielded an area under the curve of 0.72. A maximum prednisone dose greater than 18 mg/m<sup>2</sup> predicted AS with 71% specificity and 88% sensitivity; this threshold was</p>	<p>Notes: - No multivariate model</p>

		<p>unrelated to GC therapy were also excluded from the study, as well as patients whose clinical management did not follow the AS guidelines.</p> <p>N= 39</p> <p>Mean age <math>\pm</math> SD: 12.9 (5.8-14.4)</p> <p>Sex: 35.5% M / 64.5% F</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</p>		<p>Violations of the study protocol (AS screening guidelines not followed)</p>	<p>chosen as it optimizes both specificity and sensitivity.</p> <p>Higher cumulative GC dose and older age showed a trend as possible predictors for AS, although these did not reach statistical significance (Table 2). There were no reported cases of symptomatic AS or adrenal crisis during the study period.</p>	
Hawcutt, 2015	<p>Type of study: observational cohort study.</p> <p>Setting: multicentre, paediatric outpatients</p> <p>Country: UK</p> <p>Source of funding: The study was supported by the Department of Health (NHS Chair of Pharmacogenetics), and the NIHR Research for Patient Benefit scheme (PB-PG-0706-10171). Both MP and RLS are NIHR Senior Investigators. DH was supported by a NIHR academic clinical lectureship.</p>	<p>Inclusion criteria: children 5-18 years, treated with inhaled corticosteroids &gt;6 months, diagnosis of asthma, under care of a paediatrician experienced in the treatment of asthma, clinical concern about adrenal suppression sufficient to warrant a LDSST or participant in EMSC study</p> <p>Exclusion criteria: type 1 or type 2 diabetes, competent older participant declining assent.</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p><u>Factors studied for baseline cortisol:</u></p> <p>Gender, inhaled/ intranasal cumulative dose for regular or rescue corticosteroids, number of courses of rescue oral corticosteroids either when those on regular oral corticosteroids were excluded or included, total cortisol cumulative dose.</p> <p><u>Factors studied for peak cortisol:</u></p>	<p>Endpoint of follow-up: not reported.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><i>Comparison of patient characteristics between those with impaired and sufficient peak cortisol</i></p> <p>It was necessary to log-transform total corticosteroid cumulative dose as its distribution was skewed. We carefully evaluated the dose-response relationship with impaired adrenal response. Specifically, we found that: The standardized mean daily dose of inhaled/ intranasal corticosteroids was similar in those with impaired responses</p>	<p>Compares effect on impaired or sufficient cortisol</p>

	Test: Low dose short synacthen test	<p>N= 525</p> <p>Mean age <math>\pm</math> SD: 11.3 <math>\pm</math> 3.3</p> <p>Sex: 58% M / 42% F</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):  Eczema: 69.5%  Hayfever: 67.8%  FEV1: 79%  FVC: 88%</p>	<p>Age, gender, inhaled/ intranasal corticosteroid cumulative dose, number of rescue courses either when those on regular oral corticosteroids were excluded or included.</p> <p>Method of measurement not reported.</p>		<p>(807 mcg (SD: 443)) and normal responses (741 mcg (SD: 461)) (P = 0.22).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The mean daily dose of total corticosteroid cumulative dose was not significantly different between the two groups (median 3600 mcg (IQR: 10150) impaired and 3000 (IQR: 5700) normal (P = 0.01)).</li> <li>• There was no difference in age between patients with normal or impaired responses (mean age 11.4 (SD: 3.07) years impaired, 11.1 (SD: 3.49) years normal; P = 0.37) (</li> <li>• The proportion with impaired response was significantly higher in those on regular oral corticosteroids (66%; chi-square test; P &lt; 0.001) (Table 3).</li> </ul>	
<p>Rensen, 2017</p> <p>Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR of RCTs and observational studies</p> <p><i>Literature search up to December 2016</i></p> <p><b>H:</b> Salem, 2015  <b>I:</b> Einaudi, 2008  <b>J:</b> Kuperman, 2012</p> <p><u>Setting and Country:</u>  <b>H:</b> Egypt  <b>I:</b> Italy  <b>J:</b> Brazil</p>	<p>Inclusion criteria SR:  Children between the ages of 0 and 18 years who were treated with glucocorticoids for acute lymphoblastic leukemia (ALL), irrespective of the duration of follow-up after completion of glucocorticoid therapy.</p> <p>Exclusion criteria SR:  cranial radiotherapy because this treatment may damage the HPA axis, as well as assessment of</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Primary outcome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenal insufficiency (occurrence and duration), measured by early-morning plasma cortisol levels (between 8 and 10 a.m.) or by stimulation tests (e.g. low-dose ACTH stimulation test, glucagon stimulation test). We used the cut-off limit as defined by the authors of original studies.</li> </ul>	<p><u>End-point of follow-up (Cochrane):</u>  <b>H:</b> till normalization of adrenal function  <b>I:</b> 9 days tapering doses  <b>J:</b> two months</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Type of glucocorticoid:</u>  Three studies including two RCTs investigated the difference between prednisone and dexamethasone in terms of occurrence and duration of adrenal insufficiency. The RCTs found no differences between prednisone and dexamethasone arms. In the other (observational) study, children who received prednisone recovered earlier than</p>	

	<p><u>Source of funding:</u> Editorial Base of Cochrane Childhood Cancer is funded by 'Stichting Kinderen Kankervrij' (KiKa), the Netherlands: non-commercial</p>	<p>HPA axis function by a CRH stimulation test only because this test is indicated only for patients with a central disorder of the HPA axis</p> <p><i>10 studies included, 3 studies were included in this literature review.</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age, %M</u>  <b>H:</b> N=40, age unknown, 55%M  <b>I:</b> 64, 4y 11m 46%M; en 6y9M; 45%M  <b>J:</b> Prednison: N=29; 8.0 +/- 4.4Y  Dexamethason: N=13; 5.3 +/- 3.6y</p>	<p>Secondary outcomes To examine whether adrenal insufficiency after administration of glucocorticoids is dependent on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• moment of testing after cessation of glucocorticoid therapy;</li> <li>• (cumulative) dose of glucocorticoids;</li> <li>• type of glucocorticoid: prednisone, prednisolone, or dexamethasone;</li> <li>• duration of glucocorticoid therapy;</li> <li>• method of cessation of glucocorticoid therapy: abrupt or gradual; or</li> <li>• other possible risk factors (such as fluconazole and presence of infection/stress).</li> </ul>		<p>children who received dexamethasone. Second, treatment with fluconazole appeared to prolong the duration of adrenal insufficiency, which was evaluated in two studies.</p> <p><u>Other factors:</u> Owing to heterogeneity, it was not possible to identify whether adrenal function after administration of glucocorticoids was dependent on the moment of testing; the (cumulative) dose, type, or duration of glucocorticoid therapy; or the method of cessation of glucocorticoid therapy.</p>	
--	---	---	--	--	---	--

### Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference  (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?	Was follow-up sufficiently long and complete?	Was the outcome of interest defined and adequately measured?	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?	Level of evidence
Ahmet, 2017	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	B
Hawcutt, 2015	Yes	No (1 measurement)	Yes	Yes	Yes	Yes	B

**A1:** Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

**A2:** Prospective inception cohort\* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up.

**B:** Prospective cohort\* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study.

**C:** non-comparative study.

\* untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort.



## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Al Nofal, 2017	Gaat over chronische adrenerge insufficiëntie, niet over afbouw van glucocorticoiden, gaat ook niet duidelijk over kinderen
Christensson, 2008	Soort syst review maar geen multivariate analyse: geen factoren uit te halen die kans op adrenerge crisis beïnvloeden
Kuperman, 2012	Opgenomen in systematic review Rensen, 2017
Abramovits, 2010	5 van de 62 patiënten krijgen adrenaal suppresion, toedieningsvorm is hier wel crème, maar er wordt geen vergelijking gepresenteerd met een andere toedieningsvorm
Einaudi, 2008	Opgenomen in systematic review Rensen, 2017
Patel, 2004	Andere PICO
Mahachoklertwattana, 2004	Opgenomen in systematic review Rensen, 2017
HAMPL, 1994	Andere PICO: effect van glucocorticoid therapie op glucocorticoid receptor content, cortisol levels, en hormoonlevels
Kelly, 1991	Studie vergelijkt twee crèmes bij de behandeling van steroid responsive dermatoses; heeft niet het design om prognostische factoren voor ontstaan van adrenerge crisis te bepalen
Rix, 2005	Opgenomen in systematic review Rensen, 2017

## Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: Welke factoren zijn voorspellend voor een Addisonse crisis en/of bijnierschorsinsufficiëntie?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 01-02-2018
Periode: Geen beperking	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – februari 2018	<p>1 exp *Glucocorticoids/ or glucocorticoid*.ti. or corticoid*.ti. or exp *Steroids/ or steroid*.ti. or exp *Prednisone/ or exp *Prednisolone/ or predniso*.ti. or dexamethason*.ti. or dexametason*.ti. or dexason*.ti. or hydrocortison*.ti. or dermovates.ti. or betamethason*.ti. or betametason*.ti. or clobetasol.ti. or fluticason*.ti. or cutivate.ti. or methylprednison*.ti. or budesonide.ti. or beclometason*.ti. or beclomethason*.ti. or exp *Adrenal Cortex Hormones/ or 'adrenal cortex hormone*'.ti. (522451)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2193747)</p> <p>3 exp Adrenal Insufficiency/ or (adrenal adj2 (insufficien* or suppression or crisis)).ab,ti. or addison*.ab,ti. or hypocortisolism*.ab,ti. or ((hypothalamic-pituitary-adrenal' or hpa) adj2 'axis suppression').ab,ti. (16765)</p> <p>4 (1 and 2 and 3) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (756)</p> <p>5 limit 4 to english language (662)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1721549)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (341736)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically</p>	480

	<p>controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2904684)</p> <p>9 5 and 7 (34)</p> <p>10 5 and 6 (161)</p> <p>11 5 and 8 (185)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (305)</p> <p>= 305</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>('glucocorticoid'/exp/mj OR glucocorticoid*:ti OR 'corticosteroid'/exp/mj OR corticosteroid*:ti OR steroid*:ti OR 'prednisone'/exp/mj OR 'prednisolone'/exp/mj OR predniso*:ti OR dexamethason*:ti OR dexametason*:ti OR dexason*:ti OR hydrocortison*:ti OR dermivates:ti OR betamethason*:ti OR betametason*:ti OR clobetasol:ti OR fluticason*:ti OR cutivate:ti OR methylprednison*:ti OR budesonide:ti OR beclometason*:ti OR beclomethason*:ti OR 'adrenal cortex hormone*':ti)</p> <p>AND (((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp</p> <p>AND 'adrenal cortex insufficiency'/exp/mj OR ((adrenal NEAR/2 (insufficien* OR suppression OR crisis)):ab,ti) OR addison*:ab,ti OR hypocortisolism*:ab,ti OR (((hypothalamic-pituitary-adrenal' OR hpa) NEAR/2 'axis suppression'):ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Observationeel onderzoek:</u> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 329 (324 uniek)</p>	

## Module 2 Diagnostische accuratesse van de ACTH-test

### Uitgangsvraag

Welke plaats heeft de ACTH-test bij het testen van de bijnierfunctie van patiënten die langer dan 14 dagen glucocorticoiden hebben gebruikt?

### Inleiding

Er zijn verschillende inzichten tussen de diverse kindergeneeskundige subspecialismen over de noodzaak en wijze van afbouwen na langdurig glucocorticoïdgebruik. Ook adviezen ten aanzien van de duur en de noodzaak van een stressdosis bij ziekte zijn wisselend. Het streven is naar een eenduidig beleid te komen in Nederland. Om aan te kunnen geven wanneer er geen stress-schema meer nodig is, dient er een adequate test voor handen te zijn. Momenteel wordt bij kinderen de low dose (1 mcg) ACTH-test gebruikt. Deze uitgangsvraag is gericht op het vaststellen van de diagnostische accuratesse van de ACTH-tests. Kunnen we met deze test een eventuele insufficiëntie van de HPA-as vaststellen dan wel uitsluiten?

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische accuratesse van de ACTH test?

- P: patiënten (1 maand-18 jaar);
- I: low/high dose ACTH test;
- C: insuline tolerance test of metyrapon test (referentie test);
- O: diagnostische accuratesse met betrekking tot bijnierschorsinsufficiëntie.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische accuratesse (sensitiviteit en specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. De specificiteit is hierbij belangrijker dan sensitiviteit, aangezien we middels de ACTH voornamelijk zouden willen vaststellen of patiënten veilig kunnen stoppen met het stress-schema.

De werkgroep definieerde een specificiteit van 80% als de klinisch relevante grens; boven de 80% wordt de test als voldoende specifiek gezien.

### Zoeken en selecteren (Methode)

Bij een eerste oriënterende search in Medline werd de systematische review en meta-analyse van Ng (2016) gevonden. Deze review beantwoordt onze zoekvraag geheel, en is zodoende als basis van deze literatuursamenvatting genomen. De search voor deze review is waarschijnlijk in november 2016 uitgevoerd (het artikel is hier niet helemaal duidelijk over). Om ook de meeste recente studies mee te kunnen nemen, is er door de werkgroep op 16 januari 2018 aanvullend in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) met relevante zoektermen gezocht naar studies die na 1 januari 2016 zijn verschenen en waarin bij kinderen de diagnostische accuratesse van de ACTH-test is

bepaald. De zoekverantwoording van deze zoekactie is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 123 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: diagnostische studie waarin de diagnostische accuratesse van de ACTH-test ten opzichte van de insuline tolerantie test en/of de metyrapon-test (referentietesten) is bepaald bij kinderen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 12 (inclusief de review van Ng, 2016) van de 123 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens al deze studies geëxcludeerd (n=11); zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en werd hier alleen de reeds gevonden systematische review van Ng (2016) definitief geïnccludeerd.

Eén systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. Bij de verwerking van de resultaten van deze studie bleek er echter informatie te missen, en/of bleken soms de resultaten in het artikel niet consequent. De individuele artikelen die voldeden aan de PICO (zeven van de acht door Ng (2006) geïnccludeerde studies) zijn fulltekst geraadpleegd om de gegevens aan te vullen, te controleren en waar nodig aan te passen. Eén studie (Gonc, 2002) is na het raadplegen van het fulltekst artikel alsnog geëxcludeerd, omdat de figuur waarin de benodigde data is gepresenteerd naar onze mening onvoldoende betrouwbaar kan worden afgelezen.

Voor de beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) zijn de fulltekst artikelen van de geïnccludeerde studies bestudeerd, en is niet uitgegaan van de beoordeling door Ng (2016). De beoordeling is opgenomen in de risk of bias-tabellen.

## **Samenvatting literatuur**

### *Beschrijving studies*

De systematische review van Ng (2016) is opgenomen in de literatuursamenvatting. In deze review werd de diagnostische waarde van standard short Synacthen-test (SSST) en low-dose short Synacthen-test (LDSST) met betrekking tot het vaststellen van insufficiëntie van de HPA-as in kinderen onderzocht. EMBASE, MEDLINE en The Cochrane Library werden tot 2016 doorzocht.

Er werden acht studies geïnccludeerd (n=342), waarvan er zes in deze literatuursamenvatting werden geïnccludeerd. Eén studie kwam niet overeen met de PICO door het gebruik van een andere referentietest (corticotrophin-releasing hormone test) en één studie werd na het raadplegen van de individuele fulltekst artikelen geëxcludeerd wegens onvoldoende duidelijke weergave van de resultaten (zie ook de Zoeken en selecteren sectie).

Alle geïnccludeerde studies betroffen cohortonderzoeken met kinderen met risico op het ontwikkelen van HPA-as insufficiëntie. Vijf studies (O'Grady, 2013; Weintrob, 1998; Maghnie, 2005; Shankar, 1997; Kamrath and Boehles, 2010) gebruikten de insuline tolerantie test (ITT) als referentietest en twee studies (Rose, 1999; Shankar, 1997) gebruikten (ook) de metyrapon-test. Vier studies (Rose, 1999; Weintrob, 1998; Maghnie, 2005; Shankar, 1997) onderzochten de diagnostische accuratesse van zowel de SSST en de LDSST en twee studies (O'Grady, 2013; Kamrath en Boehles, 2010) onderzochten enkel

de LDSST. Van alle studies is de sensitiviteit gerapporteerd of berekend. Van twee studies (Kamrath and Boehles, 2010; O'Grady, 2012) kon de specificiteit niet bepaald worden, aangezien in deze studies alleen kinderen met bijnierschorsinsufficiëntie (bepaald met de referentietest) zijn geïncludeerd. In tabel 2.1 staat een overzicht van individuele studie karakteristieken samengevat. Gezien het beperkte aantal studies/patiënten, de heterogeniteit tussen de studies met betrekking tot de referentietest, doseringen en timing van de assessments, zijn de resultaten niet gepoold.

### *Resultaten*

Een overzicht van de resultaten is weergegeven in tabel 2.1

Tabel 2.1 Overzicht van de sensitiviteit en specificiteit van de LDSST en de SSST

Test	Referentie test	Studie	Aantal patiënten leeftijd, range (jaren)	Studiepopulatie/ indicatie	Dosis tetracosactrin	Timing van de meting (min), LDSST	Cut-off score LDSST	Sensitiviteit	Specificiteit	Risk of bias (RoB) en opmerkingen
LDSST	Insulin Tolerance Test (ITT)	O'Grady, 2013	42/5,8-18	Patiënten met een abnormale cortisol respons tijdens een eerdere ITT.	ITT: 0,1 U/kg LDSST : 1 mcg	- 30, 0, 15, 25, 35, 60, 90 0, 30, 60	≥500 nmol/L	0,26 (0,14-0,42)	Kan niet worden berekend, patiënten zonder insufficiëntie afwezig	High RoB voor de patiëntselectie en de timing van de index test. Alleen inclusie kinderen met suboptimale (<500 nm) respons op ITT. LDSST binnen 3 maanden van ITT.
		Weintrob, 1998	30/4,0-19 Controlegroep (n=13, met vroege /versnelde puberteit, zonder andere aanwijzingen pathologie) heeft geen ITT gekregen.	Idiopathische multipale hypofysaire uitval, n=10 insufficiënt, n=20 sufficiënte respons op ITT.	ITT: 0,1 U/kg LDSST: 1mcg/1,73 m <sup>2</sup>	0, 30, 60, 90, 120 0, 30, 60	≥520 nmol/L	0,90 (0,55-1,00)	0,90 (0,68-0,99)	Unclear RoB voor Patiënt selectie. Heeft ook volwassenen geïncludeerd. Onduidelijk hoe sample tot stand is gekomen.
		Maghnie, 2005	16/4,2-31 (gemiddeld 9,6). N=24 inclusie maar=8 hadden contra-indicatie voor ITT	Groeihormoon deficiëntie	ITT: 0,1 U/kg LDSST: 1 mcg	ITT: 0, 30, 60, 90, 120 LDSST: 0, 10, 20, 30, 45	≥550 nmol/L	0,45 (0,17-0,77)	1,00 (0,48-1,00)	RoB unclear voor patiëntselectie. Heeft ook volwassenen geïncludeerd.
		Shankar, 1997	22/ ?	Behandeld voor hersentumoren	ITT: ?	Niet gerapporteerd	≥496 nmol/L	0,40 (0,05-0,85)	1,00 (0,78-1,00)	RoB unclear voor meeste aspecten. Vijf testen in 2

			n=2 exclusie in verband met niet geldige ITT.	of schedel basis tumoren	LSDSST: 0,2 mcg/kg	Niet gerapporteerd				dagen uitgevoerd. Dosis is mogelijk te hoog om als 'lage dosis' aangemerkt te worden. Dosis van ITT onbekend.
		Kamrath and Boehles, 2010	11/5,5-14,5	Short stature en aangetoonde milde hypofyse-bijnieras insufficiëntie gebaseerd op een ITT.	ITT: 0,05 IU/kg 0,5 mcg/m <sup>2</sup>	0, 30, 60 en eventueel aanvullend 0, 20, 30	≥500 nmol/L	0,09 (0,00-0,41)	Kan niet worden berekend, patiënten zonder insufficiëntie afwezig	High RoB voor de patiëntselectie en flow and timing. Index test heeft een mediaan 0,3 jaar na ITT plaatsgevonden
	Metyrapon	Rose, 1999	120/1-18 N=19 exclusie in verband met inconclusieve resultaten op metyrapon-test	At risk voor bijnierschors insufficiëntie	Metyrapon: 1 g/m <sup>2</sup> voor lichaamsgewicht <30 kg, en absolute dosis van 2 g voor 30-60 kg en 3 g voor >60 kg. LSDSST: 1mcg/m <sup>2</sup>	8 uur later	Serum 11-deoxy-cortisol: ≤200nmol/ ≥550 nmol/L	1,00 (0,86-1,00)	0,83 (0,73-0,91)	High RoB voor patiëntselectie. Drie categorieën aangehouden voor index-/referentietest. Hier de 'Borderline ACTH' resultaten meegenomen als positieve testen.
		Shankar, 1997	22/? n=4 exclusie in verband met ongeldige metyrapon-test.	Behandeld voor hersentumoren of hersenbasis tumoren	Single dose Metyrapon: ? LSDSST: 0,2 mcg/kg	Niet gerapporteerd Niet gerapporteerd	115 nmol/L ≥496 nmol/L	0,40 (0,05-0,85)	1,00 (0,75-1,00)	RoB unclear voor meeste aspecten. Vijf testen in 2 dagen uitgevoerd. Dosis is mogelijk te hoog om als 'lage dosis' aangemerkt te worden. Dosis van metyrapon test onbekend.
		Weintrob, 1998	30/4.0-19 Controlegroep (n=13, met vroege /versnelde puberteit, zonder andere aanwijzingen)	Idiopathische multipale hypofysaire uitval, n=10 insufficiënt, n=20 sufficiënte respons op ITT.	ITT: 0,1 U/kg SSST: 250mcg	0, 30, 60, 90, 120 0, 30, 60	≥520 nmol/L	0,90 (0,55-1,00)	1,00 (0,83-1,00)	Unclear RoB voor Patiënt selectie. Heeft ook volwassenen geïncludeerd. Onduidelijk hoe sample tot stand is gekomen.
SSST	ITT									

			voor pathologie) heeft geen ITT gekregen.							
		Maghnie, 2005	16 / 4,2-31 (gemiddeld 9,6) N=24 geïnccludeerd, n=8 hadden contra-indicatie voor ITT	Groeihormoon deficiëntie	ITT: 0,1 U/kg SSST: 250mcg	ITT: 0, 30, 60, 90, 120 SSST: 0, 30, 60	≥550 nmol/L	0,27 (0,06-0,61)	1,00 (0,48-1,00)	RoB unclear voor patiëntselectie. Heeft ook volwassenen geïnccludeerd.
		Shankar, 1997	22/ ? n=2 exclusie i.v.m. niet geldige ITT.	Behandeld voor hersentumoren of hersenbasis tumoren	ITT: NR SSST: 250mcg	Niet gerapporteerd Niet gerapporteerd	≥496 nmol/L	0,40 (0,05-0,85)	0,93 (0,68-1,0)	RoB unclear voor meeste aspecten. Vijf testen in 2 dagen uitgevoerd. Dosis van ITT onbekend.
	<b>Metyrapon</b>	Rose, 1999	38 / 1-18 N=3 exclusie in verband met inconclusieve resultaten op metyrapon test	At risk voor bijnierschors insufficiëntie	Metyrapon: 1 g/m <sup>2</sup> voor lichaamsgewicht <30 kg, en absolute dosis van 2 g voor 30-60 kg en 3 g voor >60 kg. SSST: 250 mcg	8 uur later 0, 60	Serum 11-deoxy-cortisol: ≤7 mcg/dL (≤200nmol/L) ≥550 nmol/L	0,21 (0,05-0,51)	0,95 (0,76-1,00)	High RoB voor patiëntselectie. drie categorieën aangehouden voor index-/referentietest. Hier de 'Borderline ACTH' resultaten meegenomen als positieve testen.
		Shankar, 1997	22/2-18 N=4 exclusie in verband met ongeldige metyrapon-test	Behandeld voor hersentumoren of hersenbasis tumoren	metyrapon: NR SSST: 250 mcg	Niet gerapporteerd Niet gerapporteerd	≤115 nmol/L ≥496 nmol/L	0,60 (0,15-0,95)	1,0 (0,75-1,0)	RoB unclear voor meeste aspecten. Vijf testen in 2 dagen uitgevoerd. Dosis van metyrapon-test onbekend

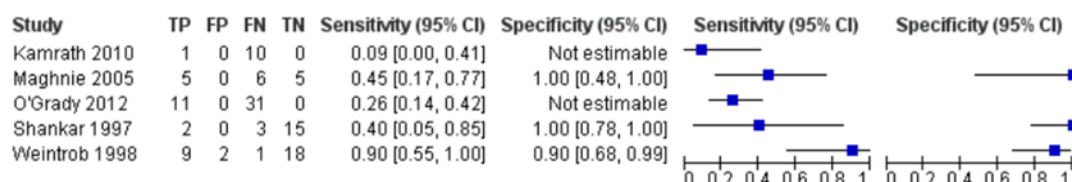


## Sensitiviteit en specificiteit

### LDSST versus ITT;

De gerapporteerde sensitiviteit van de LDSST met als referentietest de ITT besloeg een range van 9% (Kamrath, 2010) tot 90% (Weintrob, 1998). Van slechts drie studies kon de specificiteit van de LDSST berekend worden (Kamrath en Boehles, 2010 en O'Grady, 2013 hebben alleen kinderen met bijnierschorsinsufficiëntie (volgens referentietest) geïncludeerd). De gerapporteerde specificiteit varieerde van 90% (Weintrob, 1998) tot 100% (Maghnie, 2005; Shankar, 1997). Zie figuur 2.1.

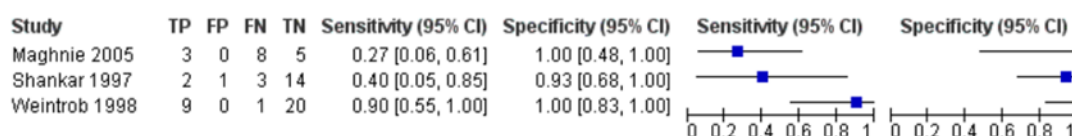
**Figuur 2.1** Sensitiviteit en specificiteit van de LDSST-test met ITT als referentietest



### SSST versus ITT

Slechts drie studies onderzochten de sensitiviteit van SSST met ITT als referentietest. Ook hier was er veel variatie in de gevonden waarden voor de sensitiviteit. Bij alle drie studies betrof de specificiteit >93%. Zie figuur 2.2.

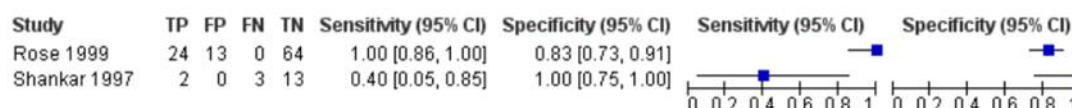
**Figuur 2.2:** Sensitiviteit en specificiteit van de SSST test met ITT als referentietest



### LDSST versus metyrapon

Slechts twee studies (Shankar, 1997 en Rose, 1999) onderzochten de sensitiviteit van LDSST met metyrapon als referentietest. Zie figuur 2.3.

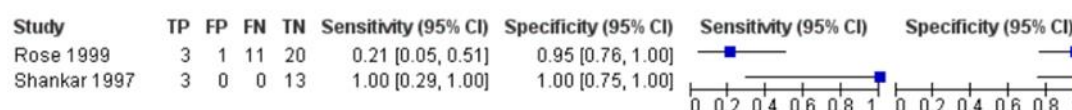
**Figuur 2.3:** Sensitiviteit en specificiteit van de LDSST-test met metyrapon als referentietest



### SSST versus metyrapon

Slechts twee studies (Shankar, 1997 en Rose, 1999) onderzochten de sensitiviteit van SSST met metyrapon als referentietest, zie figuur 2.4.

**Figuur 2.4:** Sensitiviteit en specificiteit van de SSST-test met metyrapon als referentietest



### Positief en negatief voorspellende waarde van de LDSST en de SSST

De positief voorspellende waarde werd handmatig berekend door middel van:  $TP/(TP+FP)$ , de negatief voorspellende waarde door  $TN/(FN+TN)$ . De positief voorspellende waarde geeft aan welk percentage van patiënten met een positieve score op de LDSST of SSST, daadwerkelijk ook volgens de referentietest bijnierschorsinsufficiënt zijn. De negatieve voorspellende waarde geeft welk percentage van de patiënten die een

negatief testresultaat hebben gekregen, daadwerkelijk geen bijnierschorsinsufficiëntie hebben. De resultaten zijn weergegeven in tabel 2.2.

Tabel 2.2: positief en negatief voorspellende waarde

Index test	Referentietest	Studie	Positief voorspellende waarde	Negatief voorspellende waarde
LDSST	ITT	O'Grady, 2013	1,00	0
		Weintrob, 1998	0,82	0,94
		Maghnie, 2005	1,00	0,46
		Shankar, 1997	1,00	0,83
		Kamrath and Boehles, 2010	1,00	0
	Metyrapon	Rose, 1999	0,64	1,00
		Shankar, 1997	1,00	0,81
SSST	ITT	Weintrob, 1998	1,00	0,95
		Maghnie, 2005	1,00	0,38
		Shankar, 1997	0,67	0,82
	Metyrapon	Rose, 1999	0,75	0,65
		Shankar, 1997	1,00	1,00

#### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias, zie ook de risk of bias-tabel), vaak is het niet duidelijk hoe de patiëntpopulatie is geworven, daarnaast is de timing van de testen in drie studies (Shankar, 1997; O'Grady, 2003; Kamrath en Boehles, 2010) ook suboptimaal (te lang of te kort na elkaar); de heterogeniteit in resultaten voor de sensitiviteit en het was niet mogelijk de resultaten te poolen, klein aantal cases, grens van de klinische relevantie bij specificiteit ligt bij de meeste studies binnen in het 95% betrouwbaarheidsinterval). Het uiteindelijke niveau van bewijskracht is 'zeer laag'.

#### Conclusie

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Het is mogelijk dat de specificiteit van de low-dose en de high-dose ACTH-test voldoende is om bijnierschors(in)sufficiëntie aan te tonen bij patiënten &lt;18 jaar.</p> <p><i>Bronnen: (O'Grady, 2003; Maghnie, 2005; Shankar, 1997; Kamrath, 2010; Weintrob, 1998 en Rose, 1999)</i></p>
------------------------	---

#### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De in de literatuuronderzoek gevonden studies hadden verschillende beperkingen: de gevonden studies waren over het algemeen klein, het bleef vaak onduidelijk hoe de studiepopulatie tot stand was gekomen, twee van de geïncludeerde studies hebben alleen kinderen met bijnierschorsinsufficiëntie geïncludeerd (waardoor de specificiteit niet bepaald kon worden) en soms was de timing van de index test ten opzichte van referentietest suboptimaal. Er is daarom sprake van een lage bewijskracht. Daarnaast is Richtlijn Afbouwen glucocorticoiden bij kinderen

de patiëntpopulatie waarop we ons in deze richtlijn focussen (patiënten waarbij glucocorticoiden zijn afgebouwd) niet onderzocht in de geïncludeerde studies. Uit de literatuursamenvatting blijkt dat het mogelijk is dat de specificiteit van beide ACTH-testen voldoende is. Dit betekent dat wanneer een patiënt geen afwijkend resultaat heeft op deze test (afkapwaarde is afhankelijk van betreffend assay, >0,55 µmol/l bij de meeste assays of 0,43 µmol/L bij de nieuwste methode van Roche), er in dat geval (bij voldoende specificiteit) waarschijnlijk geen sprake is van bijnierschorsinsufficiëntie bij deze patiënt. Pas op bij patienten die orale anticonceptiva gebruiken (zie inleiding van de richtlijn).

Aangezien het gangbaar is in Nederland om de low dose ACTH-test te verrichten en er ten opzichte van de high dose ACTH-test geen grote nadelen zijn, raadt de werkgroep aan het gebruik van low dose ACTH-test te overwegen. Van deze low-dose test wordt gedacht dat het de gehele hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA-as) test, dit houdt in dat bij een adequate respons (geen afwijkend resultaat op de test, zie ook bovenstaande alinea), geen stress-schema meer nodig is (Plumpton, 1969; Ng, 2016; Chrousos, 2009).

Daar de low dose ACTH-test voor elke leeftijdscategorie geschikt is, er een kortere ziekenhuisopname nodig is (voor de metyrapon-test moeten kinderen een nacht in het ziekenhuis blijven) en de test minder belastend, minder risico's en minder bijwerkingen kent, heeft deze test de voorkeur boven de metyrapon-test. Echter, wanneer de low dose ACTH-test twee keer een afwijkend beeld laat zien (twee keer een waarde < 0,55 µmol/L, afhankelijk van de assay), raadt de werkgroep aan om bij kinderen ≥6 jaar de metyrapon-test te doen in verband met een hogere sensitiviteit en specificiteit van de metyrapon-test. In Forest (2003) en in het farmacotherapeutisch kompas wordt aangegeven dat er weinig ervaring is met de metyrapon-test bij jonge kinderen. Het geven van metyrapon resulteert in een verminderde productie van cortisol en daarmee een risico op een bijniercrisis. Forest (2003) beschrijft ook het risico van neerslag in de witte stof van de hersenen van jonge kinderen. Het is niet duidelijk welke leeftijd bedoeld wordt met jonge kinderen. We hebben voor een veilige marge gekozen en daarom de grens bij 6 jaar gelegd. Bij kinderen <6 jaar wordt aangeraden om de ACTH-test te herhalen.

#### *Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)*

Ouders hebben over het algemeen geen bezwaar tegen het doen van een ACTH-test. Bij een normaal testresultaat hoeven zij immers geen stress-schema meer te hanteren, wat de belasting voor ouders, kind en omgeving sterk verlaagd. Een normale uitslag geeft een groot gevoel van zekerheid en voor het kind weer vertrouwen in het lichaam.

#### *Kosten (middelenbeslag)*

De kosten van de test komen neer op de kosten van een dagopname. De kosten van een eventuele bijniercrisis kunnen veel hoger liggen.

#### *Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders*

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld die van invloed zijn op de besluitvorming.

#### *Haalbaarheid en implementatie*

Het is belangrijk dat de verdunning van de tetracosactide altijd volgens het handboek parenteralia geschiedt en bij voorkeur door de apotheek wordt gedaan. Dit in verband met de nauwkeurigheid die vereist is om de ampul te verdunnen tot 1 mcg. Gezien het weinig

gebruik en het risico op uitlokken van een bijniercrisis en het risico op hypoglycaemie bij de metyrapon-test heeft het de voorkeur dat deze test in een gespecialiseerd centrum wordt afgenomen. Er zijn voor dit aspect verder geen noemenswaardige bezwaren die van invloed zijn op de besluitvorming.

## **Aanbevelingen**

### *Aanbeveling 1*

#### Rationale/balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Een test om de bijnierfunctie te beoordelen wordt gedaan om het risico op een crisis zoveel mogelijk uit te kunnen sluiten. Het gebruiken van een stress-schema is een grote belasting voor de ouders, kind en omgeving. Daarnaast is het voor kinderen belangrijk dat zij weer op hun lichaam kunnen vertrouwen. De werkgroep raadt aan een dergelijke test te overwegen bij patiënten waarbij er was gekozen om een afbouwschema in te zetten (zie ook module 'Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis'). Gezien de voordelen van de low dose ACTH-test boven de metyrapon-test en aangezien deze test in Nederland gangbaarder is dan de high dose ACTH-test, heeft de werkgroep een voorkeur om met de low dose ACTH-test te starten.

Overweeg na een drie maanden glucocorticoïden vrij interval de bijnierfunctie te testen door middel van de low dose ACTH (1 mcg) test bij patiënten waarbij er was gekozen om een afbouwschema in te zetten (zie module 'Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis').

### *Aanbeveling 2*

#### Rationale/balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Indien deze test (low dose ACTH (1 mcg)) test onvoldoende oploop laat zien, is het advies om deze test na drie maanden te herhalen. In de tussentijd blijft het gebruik van het stress-schema noodzakelijk.

Overweeg om bij onvoldoende oploop van cortisol tijdens de low dose ACTH-test, deze test na 3 maanden te herhalen. Het gebruik van een stress-schema blijft gedurende deze 3 maanden noodzakelijk.

### *Aanbeveling 3*

#### Rationale/balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Bij kinderen  $\geq 6$  jaar waarbij de low dose ACTH-test twee keer afwijkend was, wordt geadviseerd om een metyrapon test te plannen. Deze test heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit (Cegla, 2013).

Overweeg om bij patiënten  $\geq 6$  jaar die glucocorticoïden hebben gebruikt en waarbij twee opeenvolgende low dose ACTH-testen onvoldoende oploop van cortisol lieten zien, om 3 tot 6 maanden later een metyrapon-test te (laten) doen in een gespecialiseerd centrum.

## **Literatuur**

Cegla J, Jones B, Seyani L, et al. Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):738-42. doi: 10.1111/cen.12043. PubMed PMID: 22998100.

- Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):272-83. doi: 10.1159/000216185. Epub 2009 Jun 29. Review. PubMed PMID: 19571588; PubMed Central PMCID: PMC2790806.
- Forest MG: Adrenal Function tests; in Ranke MB (ed): *Diagnostics of Endocrine function in children and adolescents*, ed 3, Basel, Karger, 2003, pp 372-426
- Kamrath C, Boehles H. The low-dose ACTH test does not identify mild insufficiency of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with inadequate stress response. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(11):1097-104. PubMed PMID: 21284322.
- Maghnie M, Uga E, Temporini F, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(5):735-41. PubMed PMID: 15879359.
- O'Grady MJ, Hensey C, Fallon M, et al. Requirement for age-specific peak cortisol responses to insulin-induced hypoglycaemia in children. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):139-45. doi: 10.1530/EJE-13-0084. Print 2013 Aug. PubMed PMID: 23672955.
- Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg*. 1969;56(3):216-9. PubMed PMID: 5776687.
- Rose SR, Lustig RH, Burstein S, et al. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Horm Res*. 1999;52(2):73-9. PubMed PMID: 10681636.
- Shankar RR, Jakacki RI, Haider A, et al. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1995-8. PubMed PMID: 9177419.
- Weintrob N, Sprecher E, Josefsberg Z, et al. Standard and low-dose short adrenocorticotropin test compared with insulin-induced hypoglycemia for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):88-92. PubMed PMID: 9435421.

## Bijlagen bij module 2

### Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie beoordeling actualiteit van op	Wie houdt er op toezicht actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Diagnostische accuratesse ACTH test	NVK	2018	2023	Elke 5 jaar	NVK	Er worden momenteel geen studies verwacht die de conclusies sterk zullen veranderen.

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Overweeg na een drie maanden glucocorticoïden vrij interval de bijnierfunctie te testen door middel van de low dose ACTH (1 mcg) test bij patiënten waarbij er was gekozen om een afbouwschema in te zetten (zie module 'Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis').	< 1 jaar	-	Oplossing van 1 mcg bereid door apotheek beschikbaar.	-	-	Kinderartsen	-
Overweeg om bij onvoldoende oploop van cortisol tijdens de low dose ACTH-test, deze test na 3 maanden te herhalen. Het gebruik van een stress-schema blijft gedurende deze 3 maanden noodzakelijk.	< 1 jaar	-	Oplossing van 1 mcg bereid door apotheek beschikbaar.	-	-	Kinderartsen	-
Overweeg om bij patiënten $\geq 6$ jaar die glucocorticoïden hebben gebruikt en waarbij twee opeenvolgende low dose	< 1 jaar	-	Voldoende verwijsmogelijkheden naar gespecialiseerd centrum.	-	-	Kinderartsen	-

ACTH-testen onvoldoende oploop van cortisol lieten zien, om 3 tot 6 maanden later een metyrapon-test te (laten) doen in een gespecialiseerd centrum.							
--	--	--	--	--	--	--	--

## Evidencetabellen

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ng, 2016  PS., the majority of the study characteristics and results are extracted from the SR, however the results and missing data was checked in the full text articles of the included studies.	SR (and meta-analysis)  <i>Literature search up to 2016.</i>  A: O'Grady, 2013 B: Rose, 1999 C: Weintrob, 1998 D: Maghnie, 2005 E: Shankar, 1997 F: Kamrath and Boehles, 2010  <u>Study design:</u> A: cohort study B: non-RCT C: cohort study D: cohort study E: cohort study F: cohort study	Inclusion criteria SR: * randomised, quasi-randomised trials, diagnostic or cohort studies * comparison between the use of the LDSST and/or SSST in the assessment of central adrenal insufficiency or HPA axis insufficiency in children (suspected or at risk of secondary adrenal insufficiency) compared with a reference standard (either ITT or metyrapone test or hCRH test).  Exclusion criteria SR: None reported  <i>6 studies included.</i> Ng, 2016 included 8 studies, but one (Maguire, 2008) used the human corticotrophin-releasing hormone (hCRH) as reference test and was excluded here. Furthermore, based on the full text article, Gonc, 2002 was excluded as the needed information was only presented in	Synacthen test LDSST or SSST dose, sampling time  A: LDSST 1µg, 0, 30, 60 min B: n=38 SSST 250µg and n=120 LDSST 1µg/m <sup>2</sup> , 0,20 min C: SSST 250µg and LDSST 1µg/1.73m <sup>2</sup> , 0, 30, 60 min D: SSST 250µg, 0, 30, 60 min and LDSST 1µg, 0, 10, 20, 30, 45 min E: SSST 250µg and LDSST 0.2 µg/kg F: LDSST 0.5µg/m <sup>2</sup>	Describe reference test and cut-off point(s): A: 500 nmol/L B: 550 nmol/L C: 520 nmol/L D: LDSST: 550 nmol/L E: >496 nmol/L F: 500 nmol/L  A: Insulin Tolerance Test (ITT) B: Metyrapone C: ITT D: ITT E: ITT/Metyrapone F: ITT  Prevalence (%) (based on reference test at specified cut-off point) A: 1.00 B: 0.36/.2	Endpoint of follow-up: A-G: Not reported	Door de mogelijke heterogeniteit van de referentietesten worden de uitkomsten gestratificeerd naar referentietest.  <u>Outcome measures:</u> <u>Sensitivity</u>  LDSST versus ITT A: 0.26 (0.14-0.42) C: 0.90(0.55-1.00) D: 0.45(0.17-0.77) E: 0.40(0.05-0.85)	<u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> replacement  <u>Brief description of author's conclusion:</u> The short Synacthen test (SSST) is more reliable in the exclusion of central adrenal insufficiency while low-dose Synacthen test (LDSST) is more reliable in the identification of patients with central adrenal insufficiency  Remarks: Ng, 2015 pooled the data, although the authors mentioned the heterogeneity in reference tests.

	<p><u>Setting and Country:</u> Not reported</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> SR: None declared Individual studies: <b>A:</b> No conflict of interest <b>B Not reported</b> C: Not reported D: Not reported E: non-commercial F: nothing to disclose</p>	<p>a figure from which it is difficult to extract the data.</p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>N, age (range) years</u> <b>A:</b> 42, 5.8-18 <b>B:</b> ?, 1-18 <b>C:</b> 30, 4.0-27 <b>D:</b> 16, 4.2-31 (mean age 9.6 years) <b>E:</b> 22 <b>F:</b> 11, 5.5-14.5</p> <p><u>Indication</u> <b>A:</b> suspected HPA axis insufficiency, suboptimal response on ITT (&lt;500 nm) <b>B:</b> at risk of adrenal insufficiency <b>C:</b> idiopathic multiple pituitary hormone deficiencies. <b>D:</b> growth hormone deficiency <b>E:</b> under treatment for brain or skull-based tumors <b>F:</b> short stature and mild HPA insufficiency based on the ITT</p>		<p><b>C:</b> 0.33 <b>D:</b> 0.69 <b>E:</b> 0.20/0.28 (invalid tests excluded) <b>F:</b> 1.00</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%) <b>A-G:</b> Not reported</p> <p>Reasons for incomplete data described? <b>A-G:</b> Not reported</p>	<p><b>F:</b> 0.09(0.55-1.00)</p> <p>SSST versus ITT <b>C:</b> 0.90 (0.55-01,00) <b>D:</b> 0.40(0.05-0,85) <b>E:</b> 0.40(0.05-0.85)</p> <p>LDSST versus Metyrapone <b>B:</b> 1.00(0.86-1.00) <b>E:</b> 0.40 (0.05-0.85)</p> <p>SSST versus Metyrapone <b>B:</b> 0.21(0.05-0.51) <b>E:</b> 0.60 (0.15-0.95)</p> <p><u>Specificity</u></p> <p>LDSST versus ITT <b>A:</b> not estimable <b>C:</b> LDSST: 0.90(0.68-0.99) <b>D:</b> LDSST: 1.00(0.48-1.00) <b>E:</b> LDSST: 1.00(0.78-1.00) <b>F:</b> not estimable</p>	
--	---	---	--	--	---	--



						SSST versus ITT <b>C:</b> 1.00(0.83-1.00) <b>D:</b> 1.00(0.48-1.00) <b>E:</b> 0,93(0,68-1,00)	
						LDSST versus Metyrapone <b>B:</b> 0.83(0.73-0.91) <b>E:</b> 1.00 (0.75-1.00)	
						SSST versus Metyrapone <b>B:</b> 0,95(0.76-1.00) <b>E:</b> 1.00 (0.75-1.00)	

### Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Maghnie, 2005	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear, there were some exclusions because some patients had contraindications for the ITT test.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes (results presented for the patient in which the reference standard could be performed)</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, 8 adults included</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p><b>RISK: UNCLEAR</b></p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p><b>RISK: likely LOW</b></p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p><b>RISK: likely LOW</b></p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p><b>RISK: LOW</b></p>	
Weintrob, 1998	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear. The groups were made based on the results of the reference test.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear, likely yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> YES</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes (control patients not included in own analyses)</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, some adults included</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p>

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>			<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> no</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p><b>RISK: UNCLEAR</b></p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p><b>RISK: Likely Low</b></p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p><b>RISK: LOW</b></p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p><b>RISK: LOW</b></p>	
Shankar, 1997	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear, exact order remained unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, but the used dosage is not reported</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear, five tests on two days might have caused stress, and the effects on the results of the tests are unknown.</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes, although some tests were invalid (these patients were excluded from the analyses)</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes, all patients with a valid test result</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear, not described</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> The dose given during the low dose test might exceed the range for a low dose test.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes, the used dosage is not reported.</p>
	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION	

	<p>Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p><b>RISK: UNCLEAR</b></p>	<p>Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p><b>RISK: Likely LOW</b></p>	<p>Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p><b>RISK: UNCLEAR</b></p>	<p>Could the patient flow have introduced bias?</p> <p><b>RISK: UNCLEAR</b></p>	
Rose, 1999	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear</p> <p>Was a case-control design avoided? Unclear</p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions? yes, patients with inconclusive results on reference test excluded.</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes</p> <p>If a threshold was used, was it pre-specified? Yes</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes</p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes</p> <p>Did all patients receive a reference standard? Yes</p> <p>Did patients receive the same reference standard? Yes</p> <p>Were all patients included in the analysis? Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p><b>RISK: HIGH</b></p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p><b>RISK: LOW</b></p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p><b>RISK: LOW</b></p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p><b>RISK: LOW</b></p>	
O'Grady	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? yes</p> <p>Was a case-control design avoided? NA</p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions?</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No</p> <p>If a threshold was used, was it pre-specified? Yes</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes</p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? No (max 0.3 months is quite long, recovery can occur).</p> <p>Did all patients receive a reference standard? Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p>

	Yes, only patients that 'failed' the ITT were included			Did patients receive the same reference standard? Yes  Were all patients included in the analysis? Yes	<u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?  <b>RISK: HIGH</b>	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?  <b>RISK: Likely LOW</b>	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?  <b>RISK: LOW</b>	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?  <b>RISK: HIGH</b>	
Kamrath and Boehles, 2010	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear  Was a case-control design avoided? NA  Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes, only patients that 'failed' the ITT were included	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? No  If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes  Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? No, index test median 0.3 year after reference test.  Did all patients receive a reference standard? Yes  Did patients receive the same reference standard? Yes  Were all patients included in the analysis? Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No  <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No  <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?  <b>RISK: HIGH</b>	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?  <b>RISK: Likely LOW</b>	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?  <b>RISK: LOW</b>	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?  <b>RISK: HIGH</b>	

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2016 – januari 2018	1 exp *Cosyntropin/ or exp *Adrenal Insufficiency/ or tetracosact*.ti. or synacthen*.ti. or acth.ti. or cosyntropin*.ti. or cortrosyn*.ti. or 'adrenal insufficien*'.ti. (23833) 2 test*.ab,ti. (2744287) 3 1 and 2 (3082) 4 diagnos*.ab,ti. (2102983) 5 3 and 4 (919) 6 limit 5 to yr="2016 -Current" (110) 7 6 not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (106)  = 106	123
Embase (Elsevier)	(('tetracosactide'/exp/mj OR tetracosact*.ti OR synacthen*.ti OR acth:ti OR cosyntropin*.ti OR cortrosyn*.ti OR 'adrenal insufficiency'/exp/mj OR 'adrenal insufficien*'.ti) AND test*.ab,ti AND diagnos*.ab,ti AND (2016-2018)/py NOT 'conference abstract':it  = 90 (87 uniek)	

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Baek, 2016	Andere focus "therefore, the present study aimed to determine the recovery rate of adrenal function in patients with secondary AI within 1 to 2 years, and to assess the factors predictive of adrenal function recovery during the follow-up".
Bornstein, 2016	Primaire AO, geen resultaten van individuele studies.
D'Aurizio, 2016	Italiaans.
Dušková, 2016	Populatie bestaat uit gezonde volwassenen.
Kline, 2017a	kijkt naar de arrays waarmee cortisol niveau wordt gemeten, geen vergelijking met gouden standaard.
Kline, 2017b	Geen vergelijkende studie.
Ospina, 2016	Search tot februari 2014. Review was breder ingestoken dan onze zoekvraag. Ook inclusie van volwassenen.
Park, 2016	Review, niet systematisch.
Reznik, 2018	Overzicht aanbevelingen van de French endocrinology society en de French pediatric endocrinology society.
Schoelwer, 2016	Letter to the editor.
Tan, 2018	geen vergelijking met Metarypon test of ITT test.
Yanase, 2016	Geen origineel onderzoek, overzicht vanaanbevelingen in Japanse richtlijn.
Younes, 2017	Review, niet systematisch.

## Module 3 Afbouwen van glucocorticoïden

### Uitgangsvraag

Wat is het optimale afbouwschema van glucocorticoïden bij een kind van een bepaalde leeftijd of bij een bepaald type, toedieningsvorm, of duur van glucocorticoïd gebruik?

### Inleiding

Er wordt frequent gebruik gemaakt van glucocorticoïd behandeling om een diversiteit aan ziekten te behandelen. Er wordt aangenomen dat wanneer de behandeling langer dan 14 dagen duurt de kans dat een bijnierschorssuppressie ontstaat groter wordt (Caudri, 2014, Paragliola 2017). Bij een bijnierschorssuppressie heeft de patiënt een potentieel risico op een bijniercrisis. Op dit moment is er geen consensus over de te volgen afbouwstappen en het gebruik van een stress-schema tijdens of na het stoppen van glucocorticoïden. In deze richtlijnmodule wordt nader ingegaan op de inhoud van het afbouwschema en het stress-schema.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van de verschillende afbouwschema's bij patiënten na glucocorticoïd gebruik?

- P: patiënten (1 maand - 18 jaar) die glucocorticoïd gebruiken;  
I: afbouwschema A;  
C: afbouwschema B;  
O: mortaliteit, bijniercrisis, bijnierschorsinsufficiëntie, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en bijniercrisis voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en bijnierschorsinsufficiëntie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 29 november 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Bij de zoekstrategie zijn zowel cutane-, orale- en inhalatieglucocorticoïden in ogenschouw genomen. De literatuurzoekactie leverde 148 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk of bias beoordeling uitgevoerd), gerandomiseerde gecontroleerde trials of observationeel onderzoek waarin patiënten (1

maand - 18 jaar) die glucocorticoïd gebruikten participeerden en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen twee afbouwschema's. Daarnaast moest ten minste één van bovenstaande (relevante) uitkomstmaten zijn geïncorporeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zes studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

### **Samenvatting literatuur**

#### *Beschrijving studies*

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

#### *Resultaten*

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

### **Conclusies**

Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

### **Overwegingen**

De onderstaande overwegingen gelden in principe voor het overgrote deel van de patiëntenpopulatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft. Echter, systemische effecten worden veel minder vaak gezien bij patiënten die inhalatieglucocorticoïden of dermatocorticosteroiden gebruiken. Een onverwacht afbuigende lengtegroei dan wel Cushingoïde kenmerken kunnen een aanwijzing zijn voor een systemische bijwerking. In het geval dat bijnierschorsinsufficiëntie dan aangetoond wordt, zou de behandelaar kunnen beslissen om de medicatie op een andere wijze of in een lagere dosis te geven. Deze aanvullende overwegingen worden bij de betreffende aspecten expliciet benoemd.

#### *Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs*

Er is geen relevante literatuur gevonden; er kon derhalve in de literatuursamenvatting geen conclusie met betrekking tot de cruciale en belangrijke uitkomstmaten worden getrokken. Er is een kennislacune wat betreft de optimale wijze van afbouwen van glucocorticoïden.

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag geeft het fysiologische werkingsmechanisme van de cortisolproductie ons wel richting. De hoogste ACTH afgifte vindt immers plaats tussen 4 en 6 uur in de ochtend, gevolgd door een oploop van cortisol tussen 6 en 8 uur (Chrousos, 2009). In de avond is de fysiologische cortisolproductie het laagst. Met dit gegeven komt de werkgroep tot een advies voor het voorkomen van bijnierschorsinsufficiëntie en een globaal voorstel voor een afbouwschema.

#### Voorkomen bijnierschorsinsufficiëntie

Gezien bovenstaande is er, indien mogelijk, een voorkeur om glucocorticoïden in de ochtend te geven om een bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen. Afhankelijk van de biologische halfwaardetijd van het soort glucocorticoïd (biologische  $t_{1/2}$  prednison is 12-



36u, biologische  $t_{1/2}$  hydrocortison is 8 tot 12u, biologische  $t_{1/2}$  dexamethason 36 tot 72u; Farmacotherapeutisch Kompas, 2018) kan eventueel de laatste dosis in het begin van de middag gegeven worden (Caudri, 2014). Wanneer deze aanbeveling gevolgd wordt, zal rond middernacht (00.00 uur) de biologische werking van het cortisol beëindigd zijn. In reactie hierop zal het ACTH in de vroege ochtend stijgen en kan de bijnier gestimuleerd blijven.

### Voorgesteld afbouwschema

De verschillende fasen van het door de werkgroep voorgesteld globale afbouwschema zijn weergegeven in tabel 3.1. Indien de glucocorticoiden niet meer gegeven worden voor behandeling van de onderliggende ziekte kan binnen 0,5 tot 3 weken, afhankelijk van de duur en dosis, over worden gegaan op hydrocortison suppletie (10 mg/m<sup>2</sup>/dag in verhouding 2:1:1). Om het herstel van de bijnierfunctie te bevorderen dient de avonddosis als eerste gestopt te worden zodat de nachtelijke ACTH afgifte kans krijgt te herstellen. In bijlage 1 is een meer specifiek voorbeeld afbouwschema opgenomen dat gebruikt zou kunnen worden.

**Tabel 3.1 Uitleg globaal afbouwschema\***

Fase I:	<i>Afbouwen van een farmacotherapeutische dosering naar een fysiologische dosering van 10 mg/m<sup>2</sup>/dag hydrocortison.</i>	De afbouw van farmacotherapeutische naar fysiologische dosis corticosteroïden verloopt meestal volgens ziekte specifieke protocollen. Over het algemeen geldt dat hoe langer de glucocorticoiden worden gebruikt, hoe langer de afbouw tot 10 mg/m <sup>2</sup> /dag hydrocortison duurt.
Fase II:	<i>Herstel van de basale endogene glucocorticoid synthese</i>	De volgende weken wordt de hydrocortison avonddosis en vervolgens de middagdosis afgebouwd tot de helft van de fysiologische dosering. Deze 5 mg/m <sup>2</sup> /dag moet volledig in de ochtend worden gegeven, zodat het kind in ieder geval voldoende cortisol krijgt om naar school te gaan. Indien de patiënt prednison krijgt gaat de voorkeur tijdens het afbouwen in deze fase uit naar omzetting naar hydrocortison. Hydrocortison heeft een kortere halfwaardetijd en is makkelijker te doseren in lagere dosis. Wanneer alleen hydrocortison in de ochtend wordt gegeven is de herstelfase van de bijnier al gestart. Het is daarom geen bezwaar om de patiënt een tijd op de ochtenddosis te laten staan. Indien patiënt de middag en avond zonder klachten doorkomt kan de ochtenddosis ook worden afgebouwd en gestopt.
Fase III:	<i>Herstel van de stressrespons</i>	Nadat de glucocorticoiden zijn afgebouwd en gestopt wordt 3 maanden gewacht voordat de stressrespons kan worden getest (zie module 2). Zolang er geen adequate testrespons is geweest dient het stressschema steeds gehanteerd te blijven.

\* voor een meer gedetailleerd voorbeeld afbouwschema en het stressschema wordt verwezen naar tabel 1 en 3 in de bijlagen.

Het is belangrijk om de patiënt met bijnierschorsinsufficiëntie en zijn/haar ouders te instrueren hoe zij moeten handelen in het geval van ziekte en stress. Dit geldt ook voor patiënten die <50 mg/m<sup>2</sup>/dag (2:1:1) equivalente dosis hydrocortison (Bijlage 1, tabel 2) gebruiken. Indien zij een hogere equivalente dosis hydrocortison gebruiken is dit voldoende om een ernstige stressvolle situatie te doorstaan, mits de dosis verdeling verspreid over 24 uur plaatsvindt. Voor het stress-schema wordt verwezen naar bijlage 2,

tabel 3, dit schema komt overeen met het schema gepubliceerd door Caudri (2014). Het stress-schema moet gevolgd worden tot de ACTH-test of metyrapon-test niet meer afwijkend is.

Het is van belang dat de behandelaar zich bewust is dat 1) de ziekte waarvoor de glucocorticoïden behandeling werd gegeven terug kan keren; 2) er sprake kan zijn van “glucocorticoïd onttrekkingssyndroom”; 3) er sprake kan zijn van een psychische afhankelijkheid; 4) bij jonge kinderen en adolescenten een bijniercrisis soms te laat ontdekt wordt. Jonge kinderen kunnen geen alarm slaan en adolescenten kunnen de verschijnselen van bijnierschorssuppressie of bijniercrise onderschatten.

Het kan tot meer dan een jaar duren voordat de bijnierfunctie is hersteld (Hochberg, 2003; Rensen, 2017). De ervaring van de werkgroepleden is dat er een relatie lijkt te bestaan tussen de duur/ dosis van de glucocorticoïdbehandeling en de duur van de bijnierschorsinsufficiëntie. Bij langdurig gebruik neemt afbouwen dan ook meer tijd in beslag. Bij kortdurend (<1 maand) gebruik zal de patiënt juist snel moeten afbouwen om een eventuele niet aanwezige bijnierschorsinsufficiëntie niet te initiëren.

#### Inhalatieglucocorticoïden

Indien er sprake is van een onverwacht afbuigende lengtegroei bij kinderen die inhalatieglucocorticoïden gebruiken, is er verdenking op systemische bijwerkingen. Een incorrecte/inadequate inhalatietechniek kan bijdragen aan meer systematische opname en de afbuigende lengtegroei, waardoor ook bij relatief lage dosis er problemen kunnen ontstaan.

Indien in verband met systemische bijwerkingen (zoals afbuigende lengtegroei) gekozen wordt om de inhalatieglucocorticoïden af te bouwen leert de ervaring dat dit niet goed mogelijk is. Patiënten zijn voor hun welbevinden afhankelijk van deze medicatie en bij afbouwen van deze medicatie voelen kinderen zich vaak ‘benauwd’. Het advies is om hen, bij bewezen bijnierschorsinsufficiëntie, eerst op een onderhoudsbehandeling met oraal hydrocortison te zetten (10 mg/m<sup>2</sup>/dag in verhouding 2:1:1) en daarna pas te starten met het verminderen of stoppen van de inhalatieglucocorticoïden. Ook hier is het belangrijk om bij het verminderen van de inhalatieglucocorticoïden als eerste de avonddosis te stoppen/afbouwen. Wanneer dit lukt, zal de groei herstellen. Het herstel van de bijnier kan lang duren (12 tot 18 maanden). Zodra de ideale dosis van de inhalatieglucocorticoïden is gevonden en de groei herstelt, kan er gestart worden met het afbouwen/verminderen van de orale medicatie in de avond.

#### Dermatocorticosteroïden

Om bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen bij het gebruik van dermatocorticosteroïden heeft het de voorkeur om de zalf in de ochtend te smeren en eventueel in de avond een antihistaminicum met sederend effect bij te geven om de jeuk te verminderen (niet bij kinderen <2 jaar). Voor therapietrouw daarentegen is de avond misschien een betere keus. Daarnaast vinden kinderen (expert opinion) dit ook vaak fijn om de nacht goed door te komen omdat het vaak snel de jeuk vermindert. Het is aan de behandelaar in overleg met ouders om hier een afweging te maken.

Wanneer er sprake is van onverwacht afbuigende lengtegroei dient de mogelijkheid van een bijnierschorsinsufficiëntie overwogen te worden. Als er sprake is van een bijnierschorsinsufficiëntie zouden de volgende stappen overwogen kunnen worden:

- 1) Smeer de glucocorticoïden in de ochtend.
- 2) Start een onderhoudsbehandeling van hydrocortison (10 mg/m<sup>2</sup>/dag in 2:1:1).
- 3) Zodra de groei hersteld is, start met afbouwen hydrocortison.

Het is van belang dat de behandelaar zich bewust is, dat na langdurige behandeling van chronische dermatosen met topicale corticosteroiden zich afhankelijkheidsverschijnselen (onttrekingsverschijnselen) kunnen voordoen, zoals dit wordt beschreven in de officiële productinformatie van diverse topicale corticosteroiden en in de leidraad dermatocorticosteroiden. Voor specifiekere informatie over het gebruik van dermatocorticosteroiden verwijzen we ook naar deze leidraad.

#### *Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)*

Belangrijkste doel voor de patiënt is om goed te kunnen functioneren. De ervaring leert dat kinderen en ouders graag snel willen stoppen met prednison/dexamethason vanwege de Cushingoïde bijwerking. Hydrocortison kan een goed alternatief zijn als de anti-inflammatoire werking (de ziekte specifieke behandeling) niet meer noodzakelijk is.

Het is voor ouders en kind belangrijk dat er duidelijk uitleg wordt gegeven over wanneer het stress-schema te gebruiken en hoe medicatie toe te dienen. Ook is het voor hen van belang dat zij 24/7 de mogelijkheid hebben om contact op te nemen met een kinderarts.

#### *Kosten (middelenbeslag)*

Er zijn voordelen op dit vlak te verwachten. Het toepassen van het voorgestelde globale afbouwschema (tabel 1) zal waarschijnlijk resulteren in een beter functionerend kind en daardoor minder schooluitval en minder arbeidsverzuim voor de ouders.

#### *Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders*

Er worden geen bezwaren vanuit overige relevante stakeholders verwacht. Het is daarbij wel van belang dat de anti-inflammatoire werking niet meer nodig is voor de behandeling van de oorspronkelijke ziekte.

#### *Haalbaarheid en implementatie*

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren die van invloed zijn op de besluitvorming.

## **Aanbevelingen**

### Aanbeveling-1

#### *Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie*

Gezien het verwachte werkingsmechanisme (zie voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs) en de afwezigheid van tegenargumenten hebben we de volgende aanbevelingen opgesteld.

Overweeg om bij patiënten waarbij wordt gekozen om een afbouwschema in te zetten (zie module zie module 'Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis') de volgende stappen te ondernemen:

- Het verlagen van de glucocorticoïdendosis tot de fysiologische dosis equivalent van 10 mg/m<sup>2</sup>/dag hydrocortison (verhouding 2:1:1).
- Het afbouwen en stoppen van de avonddosis.
- Het afbouwen en stoppen van de middagdosis.
- Het afbouwen en stoppen van de ochtenddosis.

#### Aanbeveling-2

*Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie*

Zie aanbeveling 1.

Geef aan bijnierschorsinsufficiënte patiënten die <50 mg/m<sup>2</sup>/dag hydrocortison equivalent gebruiken een stress-schema tot de uitslag van de ACTH test of metyrapon test normaal is. Voor het stress-schema wordt verwezen naar bijlage 2, tabel 3. Instrueer ook de ouders.

Overweeg bij patiënten die > 50 mg/m<sup>2</sup>/dag hydrocortison equivalent gebruiken de dosis te verdelen om een betere 24-uurs dekking te krijgen.

#### Aanbeveling-3

*Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie*

Zie aanbeveling 1.

Wees alert en handel naar bevinden indien:

- De ziekte waarvoor de behandeling werd gegeven terugkeert.
- Er sprake is van een "glucocorticoïd onttrekkingssyndroom".
- Er sprake is van een psychische afhankelijkheid.
- Er sprake is van jonge kinderen, zij kunnen geen alarm slaan bij ziekte.
- Er sprake is van adolescenten, zij kunnen het risico op bijniercrisis onderschatten.

#### Aanbeveling - subgroep inhalatiecorticoïden

*Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie*

Zie aanbeveling 1.

Overweeg bij patiënten die inhalatieglucocorticoïden gebruiken en waarbij afbouwen geïndiceerd is, een afbouwschema met de volgende stappen:

1. Start een onderhoudsbehandeling van hydrocortison (10 mg/m<sup>2</sup>/dag in 2:1:1).
2. Verminder de dosis inhalatiecorticoïden in de avond (in overleg met hoofdbehandelaar en indien mogelijk).
3. Zodra de groei is hersteld, start met afbouwen hydrocortison.

#### Aanbeveling- subgroep dermatocorticosteroiden

*Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie*

Zie aanbeveling 1.

Overweeg bij patiënten die dermatocorticosteroïden gebruiken en waarbij er risico is op het ontstaan van een bijnierschorsinsufficiëntie om de dermatocorticosteroïden in de ochtend aan te laten brengen.

Overweeg de volgende stappen bij patiënten die dermatocorticosteroïden gebruiken en waarbij er een bijnierschorsinsufficiëntie bestaat:

1. Smeer de glucocorticoïden in de ochtend.
2. Start meteen een onderhoudsbehandeling van hydrocortison (10 mg/m<sup>2</sup>/dag in 2:1:1).
3. Zodra de groei is hersteld, start met afbouwen hydrocortison.

## Literatuur

- Caudri D, van den Akker E. Glucocorticoïd- stress-schema bij kinderen. *Praktische Pediatie*, 2014;1:43-46
- Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):272-83. doi: 10.1159/000216185. Epub 2009 Jun 29. Review. PubMed PMID: 19571588; PubMed Central PMCID: PMC2790806.
- Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*. 2003;24(4):523-38. Review. PubMed PMID: 12920153.
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10). pii: E2201. doi: 10.3390/ijms18102201. Review. PubMed PMID:29053578; PubMed Central PMCID: PMC5666882.
- Rensen N, Gemke RJJ, van Dalen EC, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. 2017; *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).

## Bijlagen bij module 3

### Bijlage 1: Voorbeeld afbouwschema en equivalente medicatieverhouding

Tabel 1. Voorbeeld afbouwschema

Dag/Week	Afbouw *	Dosis uitgedrukt in HC	Dosis uitgedrukt in prednison
Week 1	HC 10 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 5 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 2,5 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 2,5 mg HC/m <sup>2</sup>	7.00 uur: 1,5 mg Pred/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 1,0 mg Pred/m <sup>2</sup>
Week 2	HC 9 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 5 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 2,5 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 1,5 mg HC/m <sup>2</sup>	7.00 uur: 1,5 mg Pred/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 0,5 mg Pred/m <sup>2</sup>
Week 3	HC 8 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 5 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 2 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 1 mg HC/m <sup>2</sup>	7.00 uur: 1,5 mg Pred/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 0 mg Pred/m <sup>2</sup>
Week 4	HC 7 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 5 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 2 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup>	Verder met hydrocortison wk 4
Week 5	HC 6 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 5 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 1 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup>	
Week 6	HC 5 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 5 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup>	
Week 7	HC 4 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 4 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup>	
Week 8	HC 3 mg/m <sup>2</sup> /d	7.00 uur: 3 mg HC/m <sup>2</sup> 13.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup> 18.00 uur: 0 mg HC/m <sup>2</sup>	
Week 9	Stop		
Week 21 (na 3 mnd)	Low dose (1mcg) ACTH test	Indien Cortisol $\geq 0,55 \mu\text{mol/L}$ , (let op de afkapwaarde voor het betreffende assay) is het stress-schema niet meer nodig Indien cortisol $< 0,55 \mu\text{mol/L}$ let op afkapwaarde voor het betreffende assay dan na 3 tot 6 mnd test herhalen. Overweeg na 2 afwijkende ACTH-testen en een leeftijd $\geq 6$ jaar om metyrapon test te doen. In tussentijd wel stress-schema aanhouden.	

HC= hydrocortison. Pred=prednison. Pas op bij patienten die orale anticonceptiva gebruiken (zie inleiding)

Tabel 2. Omreken tabel glucocorticoïd preparaten naar hydrocortison equivalent

Glucocorticoïd	Relatieve glucocorticoïde werking	Equivalente dosis (mg)
Hydrocortison	1	20
Cortison	0,8	25
Prednison	4	5
Prednisolon	5	4
Dexamethason	25	0,75

Ter aanvulling:

20 mg hydrocortison komt overeen met 5 mg prednison.

10 mg prednison komt overeen met 40 mg hydrocortison

### Bijlage 2: Stress-schema bij kind met primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie

Tabel 3. Stress-schema

STRESS FACTOREN	MEDICATIE
<b>Lichte stress<sup>#</sup></b> Hangerig, niet lekker, Temperatuur $< 38$ graden Celsius, Kortdurende inspanning	<b>Oraal</b>  10 mg/m <sup>2</sup> hydrocortison in 3 doses
<b>Matige stress<sup>#</sup></b> Milde griep, infectie, temp 38 tot 39,5 gr Celsius Vaccinatie, verdoving (tandarts), ingreep onder sedatie, extreme lichamelijke inspanning, psychische stress (toernooi, toets)	<b>Oraal</b>  30 mg/m <sup>2</sup> hydrocortison in 4 doses

Richtlijn Afbouwen glucocorticoïden bij kinderen

Autorisatiefase maart 2019

<b>Ernstige stress#</b> Temp >39,5 gr Celsius Braken/diarree (eventueel intramusculair) Ernstig ziek, trauma Operatie	<b>Oraal</b>  50 mg/m <sup>2</sup> * hydrocortison in 4 doses
	<b>Intramusculair (indien oraal niet mogelijk)</b>  Hydrocortison, 100 mg (Voor spoedgevallen is Solu-Cortef, / meest handig)  <1 jaar: eenmalig 25 mg i.m. 1-6 jaar: eenmalig 50 mg i.m. ≥6 jaar: eenmalig 100 mg i.m.  Ambulance heeft deze medicatie, dus eventueel bellen met 1

Gebaseerd op Caudri & van den Akker (2014).

\*Indien m<sup>2</sup> niet bekend zie tabel II voor schatting op basis van leeftijd. Hierbij naar boven afronden. Bij kinderen die onderhoudstherapie krijgen, zal dit normaliter ongeveer overeen komen met een dosis van 10 mg/m<sup>2</sup>

Tabel 4. Lichaamsoppervlak per leeftijd\*

Leeftijd	Oppervlakte
0 tot 1 jaar	0,3 tot 0,5 m <sup>2</sup>
1 tot 3 jaar	0,5 tot 0,7 m <sup>2</sup>
3 tot 12 jaar	0,7 tot 1,2 m <sup>2</sup>
>12 jaar	1,2 tot 1,5 m <sup>2</sup>
volwassen	1,5 tot 2 m <sup>2</sup>

\* pas op dit blijft een schatting. Eventueel kan de volgende formule gebruikt worden:  $\sqrt{((\text{Lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)})/3600)}$

### Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Afbouwschema van glucocorticoïden	NVK	2018	2023	Elke 5 jaar	NVK	-

### Exclusietabel Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen uit deze module	<1 jaar	Daling van kosten, zie ook het kopje kosten in de overwegingen.	Bekendheid met de richtlijn	-	Verspreiden richtlijn	NVK	-



## Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV3; Wat is het optimale afbouwschema van glucocorticoiden bij een kind van een bepaalde leeftijd of bij een bepaald type, toedieningsvorm, of duur van glucocorticoid gebruik?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 29 november 2017
Periode: Geen beperking	Talen: Engels

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)  1946 – november 2017	<p>1 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2345372)</p> <p>2 exp Glucocorticoids/ or glucocorticoid*.ab,ti. or corticoid*.ab,ti. or exp *Steroids/ or steroid*.ab,ti. or exp *Prednisone/ or exp *Prednisolone/ or predniso*.ab,ti. or dexamethason*.ab,ti. or dexametason*.ab,ti. or dexason*.ab,ti. or hydrocortison*.ab,ti. or dermovates.ab,ti. or betamethason*.ab,ti. or betametason*.ab,ti. or clobetasol.ab,ti. or fluticason*.ab,ti. or cutivate.ab,ti. or methylprednison*.ab,ti. or budesonide.ab,ti. or beclometason*.ab,ti. or beclomethason*.ab,ti. or exp Adrenal Cortex Hormones/ or 'adrenal cortex hormone*'.ab,ti. (882273)</p> <p>3 1 and 2 (83249)</p> <p>4 (withdrawal or tapering).ti. (18943)</p> <p>5 3 and 4 (133)</p> <p>8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (367472)</p> <p>9 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1874789)</p> <p>10 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3149520)</p> <p>11 7 and 8 (8)</p> <p>12 7 and 9 (50)</p> <p>13 7 and 10 (55)</p> <p>14 11 or 12 or 13 (81)</p> <p>= 81 (71 uniek)</p>	148
Embase (Elsevier)	<p>'glucocorticoid'/exp OR glucocorticoid*:ab,ti OR 'corticosteroid'/exp OR corticosteroid*:ab,ti OR steroid*:ab,ti OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR predniso*:ab,ti OR dexamethason*:ab,ti OR dexametason*:ab,ti OR dexason*:ab,ti OR hydrocortison*:ab,ti OR dermovates:ab,ti OR betamethason*:ab,ti OR betametason*:ab,ti OR clobetasol:ab,ti OR fluticason*:ab,ti OR cutivate:ab,ti OR methylprednison*:ab,ti OR budesonide:ab,ti OR beclometason*:ab,ti OR beclomethason*:ab,ti OR 'adrenal cortex hormone*':ab,ti</p> <p>AND (((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp</p>	

	<p>OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp</p> <p>AND (withdrawal:ti OR tapering:ti)</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Observationeel onderzoek:</u> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 116 (112 uniek)</p>	
--	--	--

### Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Alves, 2008	Artikel in het Portugees
Baraldo, 2014	Review, geen vergelijkende studies waarin kinderen participeerden geïncludeerd.
Felner, 2011	Commentaar
Huber, 2010	Geen vergelijkende studie
Miozzari, 2004	Geen vergelijking tussen verschillende afbouwschema's, inclusie van volwassenen (gemiddelde leeftijd 45.8 jaar)
Saracco, 2005	De groepen die vergeleken werden verschillende in initiële therapie (prednison of dexamethason. Daarnaast waren de uitkomstenmaten niet als zodanig gedefinieerd.

## Bijlage 1 Reacties schriftelijke Invitational conference

**Tabel 1. Overzicht van aangeschreven organisaties en reacties**

Aangeschreven organisaties	Reactie ontvangen
DVN via de Patiëntfederatie	Ja, zie tabel 2
Lareb	Ja, zie tabel 2
NIV	Ja, zie tabel 2
NVDV	Ja, zie tabel 2
NVK	Ja, zie tabel 2
NVN	Ja, zie tabel 2
NVZA	Ja, geen commentaar op de drietal vragen
Stichting Kind en Ziekenhuis	Ja, Stichting Kind en Ziekenhuis sluit zich aan bij de reactie van de DVN, zie tabel 2
VIG	Ja, zie tabel 2
V&VN	Ja, V&VN Kinderverpleegkunde ziet af van beantwoorden van de vragen
NHG	Ja, NHG ziet af van het beantwoorden van de vragen
KNMP	Ja, besloten om alleen de volgende versie van commentaar te voorzien
IGZ	Nee
NFU	Nee
NVZ	Nee
STZ	Nee
ZiNL	Ja, zie tabel 2
ZKN	Nee
ZN	Nee

**Tabel 2. Inhoudelijke opmerkingen bij raamwerk**

Organisatie	Reactie ontvangen	Reactie
<b>DVN</b> <b>Patiëntfederatie</b>	<p>via Van Rinie Lammers van de Patiëntenfederatie kreeg ik onderstaand bericht doorgestuurd. Zoals verzocht reageer ik vóór 8 maart namens Diabetesvereniging Nederland (DVN) op onderstaande vragen.</p> <p>Voor zover bij DVN bekend is komt de combinatie van het afbouwen glucocorticoïden en kinderen met diabetes (zeer) beperkt voor. Uiteraard gaat DVN ervan uit dat de werkgroep bij hoofdstuk 5 de groepen kinderen met diabetes meeneemt om na te gaan het afbouwschema glucocorticoïden anders moet zijn. Zowel gedurende het gebruik, maar ook bij het afbouwen van glucocorticoïden moet de insulinedosering scherp in de gaten gehouden worden, vanwege de interactie tussen het gebruik van glucocorticoïden en glucoseregulatie.</p> <p>Naast de uitgangsvraag ‘welke test gebruikt kan worden om herstel van de bijnierfunctie te garanderen’, vraag ik me af of deze kinderen na verloop van tijd opnieuw getest moeten worden om zeker ervan te zijn dat de functie van de bijnieren ook dan optimaal zijn. Met andere woorden kan het zijn dat door intensieve gebruik van glucocorticoïden gedurende een behandeling niet meteen het effect op het functioneren van de bijnieren gedetecteerd wordt. Of wellicht bij een specifieke groep kinderen een extra nacontrole na verloop van tijd noodzakelijk</p> <p>Verder vroeg ik me af of wellicht in Europese richtlijnen wel consensus is over de afbouwstappen en de duur, maar dit wordt zeker uitgezocht tijdens reviewsfase.</p> <p>2. Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden? <b>Nee</b></p> <p>3. Welke concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit? <b>De aangegeven volgorde van hoofdstuk 3 naar 5 is prima.</b></p>	<p>Hartelijk dank.</p> <p>In deze richtlijn gaat het breed om kinderen die glucocorticoïden gebruiken, dus inderdaad ook over kinderen met diabetes. We zullen tijdens het schrijven van de richtlijn kijken of het nodig is om specifieke aanbevelingen te doen per patiëntenpopulatie, of dat we een algemene aanbeveling doen voor de gehele populatie van kinderen die glucocorticoïden gebruiken.</p> <p>Nee, het is niet nodig om kinderen, waarbij uit de eerste test blijkt dat de bijnierfunctie goed is, na verloop van tijd opnieuw te testen om er zeker van te zijn dat de functie ook dan optimaal is.</p> <p>Er zijn helaas weinig richtlijnen beschikbaar, de richtlijnen die tijdens de searches gevonden worden, zullen zeker worden bekeken.</p>

<b>Lareb</b>	<p>In de paragraaf “Aanleiding voor de richtlijn” wordt beschreven: “Er bestaat momenteel geen consensus over de afbouwstappen en de duur van het hanteren van een stress-schema na het stoppen van glucocorticoïden.” Hierover vind ik geen vraag terug in de paragraaf “Mogelijke hoofdstukken/concept-uitgangsvragen”. Het lijkt mij zinvol om aan deze vraag een hoofdstuk te wijden.</p> <p>Het is aan te raden om hierbij ook aandacht te besteden aan de diverse toedieningsvormen van de corticosteroïden en de aspecten die van belang zijn. Dus naast intraveneuze en orale toediening en ook aandacht voor topicale toepassing en gebruik per inhalatie van corticosteroïden. Bijvoorbeeld in de SmPC van AirFluSal Aerosol (link <a href="http://db.cbgmeb.nl/IB-teksten/h118837.pdf">http://db.cbgmeb.nl/IB-teksten/h118837.pdf</a>) wordt uitgebreid aandacht besteed aan de bijnierfunctie bij langdurige behandeling.</p>	<p>We hebben in het raamwerk nu een module opgenomen waarin we onderzoeken hoe het optimale afbouwschema er uit zou moeten zien (UV3 uit het raamwerk).</p> <p>Dank u voor de suggestie, we zullen aandacht besteden aan de verschillende toedieningsvormen.</p>
<b>NIV</b>	<p>De NIV ondersteunt de ontwikkeling van de richtlijn graag. De NIV ziet geen knelpunten die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk en kan zich vinden in de conceptuit-gangsvragen. Wel zou de NIV u willen adviseren om ook aandacht te schenken aan de problematiek veroorzaakt door niet-orale glucocorticoïden, bijvoorbeeld inhalatiecorticoïden en om bij concepthoofdstuk 4 rekening te houden met verschillen in de cortisolbepaling in verschillende laboratoria.</p>	<p>Dank u voor de suggesties, we nemen ze zeker mee.</p>
<b>NVDV</b>	<p>Het bestuur heeft de vragen van de werkgroep voorgelegd aan onze domeingroep Kinderdermatologie. Hieronder leest u hun reactie.</p> <p>Wij zouden de werkgroep voor de richtlijn willen vragen nog aandacht te schenken aan het volgende:</p> <p>Ad 1.</p> <p>Voor ons is niet geheel duidelijk of de meer ernstige atopische kinderen die het atopie syndroom (eczeem, astma, hooikoorts en/of voedselallergie) hebben en lokaal voor meerdere aandoeningen een behandelingen krijgen met lokale corticosteroïden in de vorm van neusspray, pufje en/of zalven (soms ook gecombineerd met prednison stootkuren) in deze richtlijn worden meegenomen.</p>	<p>In deze richtlijn focussen we ons breed op alle kinderen die glucocorticoïden gebruiken, dus ook op kinderen met atopie syndroom. We zullen tijdens het schrijven van de richtlijn afwegen of het nodig/gewenst is om aanbevelingen te doen voor specifieke patiëntpopulaties.</p>

	<p>Hoe dient te worden omgegaan met langdurige behandeling met klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden bij bijvoorbeeld kinderen met eczeem? Wanneer is daarbij ook sprake van dusdanige systemische resorptie dat dit gezien dient te worden als systemische behandeling en wanneer dient voorlichting te worden gegeven waar ouders op dienen te letten, wanneer zij contact dienen op te nemen en wanneer is dan een stress schema geïndiceerd?</p> <p>In hoeverre beïnvloedt de lokale behandeling het afbouwschema? In hoeverre moet er rekening worden gehouden met meer systemische resorptie bij een groot huidoppervlak en meer ontsteking in de huid in de acute fase vergeleken met de chronische ontsteking van de huid?</p> <p>Verder zouden wij willen vragen of er een instructie voor ouders kan worden gemaakt waar zij op dienen te letten en wanneer zij contact dienen op te nemen?</p> <p>Graag zouden wij hierover mee willen denken. Dit kan ook op de achtergrond.</p> <p>Qua literatuur voor de huid verwijzen we nog naar het proefschrift van Sara van Velsen, waarin zij gegevens over corticosteroiden lokaal en de huid heeft geïnventariseerd en ook wat onderzoek heeft gedaan.</p> <p>Ad 2. neen Ad 3. alle zijn relevant</p>	<p>We zullen waar mogelijk deze vragen proberen te beantwoorden in de richtlijn.</p> <p>Er zal bij deze richtlijn patiënteninformatie worden ontwikkeld. We nemen uw suggestie hierbij mee.</p> <p>Hartelijk dank! We zullen u sowieso tijdens de commentaarfase uitnodigen om kritisch mee te lezen. Zeker een interessant proefschrift.</p>
<p><b>NVK</b> <b>Namens de sectie kindernefrologie</b></p>	<p>Ad 1. nee Ad 2. Ja. In de kindernefrologie zijn er veel indicaties waarvoor prednison wordt gegeven. Vaak wordt een afbouwschema gebruikt. Echter bij kinderen met een nefrotisch syndroom wordt meestal geen afbouwschema gebruikt. Ook in internationale literatuur wordt een afbouwschema niet geadviseerd. Dergelijke kinderen worden vaak behandeld met volgend schema: Bij presentatie: prednison 1 dd 60 mg/m<sup>2</sup> gedurende 6 weken en daarna om de dag 40 mg/m<sup>2</sup> gedurende 6 weken, dan stop.</p> <p>Of bij een recidief: 1 dd 60 mg/m<sup>2</sup> tot remissie en dan 4-6 weken om da dag 40 mg/m<sup>2</sup>, dan stop.</p>	<p>We zullen voor deze richtlijn breed gaan zoeken naar literatuur waarin wetenschappelijk onderzoek naar het afbouwen van de glucocorticosteroiden bij kinderen wordt beschreven. Op dit moment kunnen we nog niet aangeven wat de uitkomst van het literatuuronderzoek zal zijn, maar nemen uw opmerking mee.</p> <p>Wat betreft de synacthentest, we hebben hierover een vraag opgenomen in het raamwerk (UV2)</p>

	<p>Lokaal is geregeld hoe omgegaan wordt met stressschema's binnen enkele maanden na staken prednison en het evt doen van een synacthentest. Daar is bij mijn weten geen consensus over. Dit zou een goede vraag zijn voor de werkgroep.</p> <p>Wij zouden echter graag kinderen met een nefrotisch syndroom zonder afbouwschema kunnen blijven behandelen, tenzij er harde evidence is dat dit niet goed is. Het is namelijk gemakkelijker uitleggen, minder medicatiefouten, en overeenkomstig internationale protocollen.</p> <p>Ad. 3. Welke conceptuitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit? Die over het nut van een stressschema/ een synacthentest en hoe lang na staken prednison.</p>	
<p><b>NVK</b> <b>Namens sectie kinderreumatologie/Nederlandse Vereniging Voor Kinderreumatologie (NVKR)</b></p>	<p>Iedereen vindt het onderwerp zeer relevant en belangrijk. Er zijn geen hele concrete toevoegingen binnen gekomen. Binnen onze sectie is er veel ervaring met steroïden en bestaan er ook meerdere afbouwschema's deels gebaseerd op de pathofysiologie van het onderliggende ziekte beeld. Sylvia Kamphuis heeft aangegeven om graag mee te willen denken bij de tot stand koming van de richtlijn mede gezien haar ervaring als "SLE specialist" zou haar inbreng wellicht van waarde kunnen zijn.</p> <p>Jullie kunnen haar benaderen om eea af te stemmen via de mail (s.kamphuis@erasmusmc.nl).</p> <p>Veel succes met de ontwikkeling van de richtlijn, namens het NVKR bestuur.</p>	<p>Hartelijk dank, Sylvia Kamphuis neemt inmiddels deel aan de werkgroep.</p>
<p><b>NVN</b></p>	<p>Het conceptraamwerk behorend bij de richtlijn <i>Afbouwen glucocorticoiden bij kinderen</i> is voorgelegd aan het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN).</p> <p>Het bestuur NVKN heeft hierop aangegeven dat zij, vanuit de kinderneurologie, graag een schema ziet dat aansluit bij de hoge dosis steroïden zoals deze worden gegeven bij behandeling van het West syndroom.</p>	<p>In deze richtlijn focussen we ons breed op alle kinderen die glucocorticoiden gebruiken. Mochten er geschikte studies zijn over de behandeling van het West syndroom dan zullen we deze opnemen. We zullen tijdens het schrijven van de richtlijn afwegen of het nodig/gewenst is om aanbevelingen te doen voor specifieke patiëntpopulaties.</p>

<b>VIG</b>	<p>Hartelijk dank voor de uitnodiging om te reageren op de richtlijn Afbouwen van glucocorticoïden bij kinderen.</p> <p>We hebben uw vragen uitgezet bij onze leden. Dit heeft geresulteerd in de volgende reactie: “In hoofdstuk 5 worden slechts twee parameters (leeftijd en ziekte) genoemd qua relevantie voor een afbouwschema. Er zijn meerdere parameters die hierbij van belang kunnen zijn, zoals bijvoorbeeld gewicht en co-morbiditeit(en) (zoals diabetes).”</p>	<p>We zullen deze punten waar mogelijk meenemen. We zullen er tijdens het schrijven van de richtlijn afwegen of het nodig is om specifieke aanbevelingen te doen per patiëntenpopulatie, of voor de gehele groep.</p>
<b>ZiNL</b>	<p>Dank voor de uitnodiging om te reageren op het Conceptraamwerk voor de te ontwikkelen richtlijn Afbouwen van glucocorticoïden bij kinderen. Het is helaas niet gelukt om op tijd te reageren, maar vanuit het Zorginstituut zijn er geen inhoudelijke aanvullingen op het conceptraamwerk.</p> <p>Zoals bekend ziet het Zorginstituut Nederland graag dat de richtlijn wordt aangeboden voor opname in het register van kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten. Op het moment van aanbidding toetsen wij, om de kwaliteit in het Register te borgen, de kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten aan het Toetsingskader.</p> <p>Voor die kwaliteit is het belangrijk dat de ontwikkelde richtlijn voldoet aan het toetsingskader:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Wordt de richtlijn tripartiet ontwikkeld? Zijn ZN, de Patientenfederatie NL, de NFU en de NVZ betrokken?</li> <li>* Is er aandacht voor doelmatigheid, een scherpe indicatiestelling, informatie voor de patiënt, aandacht voor zelfmanagement, de koppeling aan meetinstrumenten, de koppeling aan een informatiestandaard, aandacht voor de organisatie van zorg?</li> <li>* Zijn er meetinstrumenten met betrekking tot dit onderwerp ontwikkeld en of worden deze aan de nieuwe richtlijn gekoppeld of worden er nieuwe meetinstrumenten ontwikkeld en oude meetinstrumenten verwijderd?</li> </ul> <p>Meer informatie over het Toetsingskader en het Register vindt u op <a href="http://www.zorginzicht.nl">www.zorginzicht.nl</a> op de website van Zorginstituut Nederland (<a href="http://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/toetsingskader+en+register/aanbieden+voor+register">http://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/toetsingskader+en+register/aanbieden+voor+register</a>).</p>	<p>De richtlijn zal worden gepubliceerd op de Richtlijndatabase.</p>



## Bijlage 2 Kennislacunes

### Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Afbouwen glucocorticoïden bij kinderen is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

#### *Module 1 Risicofactoren voor een bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis*

Het is niet (onvoldoende) onderzocht of (cumulatieve) doses, frequentie, duur en type toedieningsvorm van invloed zijn op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen die glucocorticoïden afbouwen.

#### *Module 2 Diagnostische accuratesse van de ACTH-test*

Het is onvoldoende onderzocht of de ACTH-test bij patiënten (1 maand - 18 jaar) voldoende specifiek is.

#### *Module 3 Afbouwschema van glucocorticoïden*

Het is onvoldoende onderzocht of welke afbouwschema de voorkeur verdient met betrekking tot de uitkomstmaten mortaliteit, bijniercrisis en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

#### Onderzoeksvraag:

Wat is de effectiviteit van de verschillende afbouwschema's bij patiënten na glucocorticoïd gebruik?

- P: patiënten (1 maand - 18 jaar) die glucocorticoïd gebruiken;
- I: afbouwschema A;
- C: afbouwschema B;
- O: mortaliteit, bijniercrisis, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.