



Titel:	Iatrogen binyrebarkinsufficiens
Forfattergruppe:	Vinni Faber Rasmussen, Ann-Margrethe Rønholt Christensen, Rikke Beck Jensen, Malene Søborg Heidemann, Tina Leunbach
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Endokrinologi
Tovholders navn og mail:	Ann-Margrethe Rønholt Christensen, amrc@rn.dk

Iatrogen binyrebarkinsufficiens

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Differentialdiagnoser	1
Undersøgelser	1
Behandling	1
Monitorering	2
Diagnosekoder	2
Referencer	2
Interessekonflikter	2
Appendiks	2

Baggrund

Den kliniske betydning af glukokortikoidinduceret (iatrogen) binyrebarkinsufficiens er uklar, og der findes begrænset evidens og manglende international konsensus for håndtering af disse patienter. Formålet med denne kliniske retningslinje er et forslag til håndteringen af iatrogen binyrebarkinsufficiens hos børn og unge på tværs af pædiatriske afdelinger og subspecialer til trods for begrænset evidens. Dette er således en praktisk vejledning, som skal opdateres løbende i takt med, at ny viden tilkommer på området.

Glukokortikoid (steroid) er et potent antiinflammatorisk middel, som bruges til behandling af mange forskellige sygdomme. En bivirkning af behandling med glukokortikoid kan være binyrebarkinsufficiens med nedsat udskillelse af stresshormonet kortisol. Dette kan forekomme uanset, hvordan glukokortikoid er blevet administreret.

Den fysiologiske sekretion af kortisol er døgnafhængig, og den største sekretion finder sted tidligt om morgenen. Ved stresstilstande (feber, sygdom og traume) øges sekretionen af kortisol. Ved binyrebarkinsufficiens kompromitteres først stressresponsen og siden den basale døgnudskillelse af kortisol.

For at undgå bivirkninger til glukokortikoid er behandlingen ofte kortvarig og intervalbaseret. Udtrapning af glukokortikoid varierer afhængig af grundsygdom, behandlingsvarighed og dosis. Det er den behandlingsansvarlige læge inden for det relevante pædiatriske subspecialer, der planlægger udtrapningen af glukokortikoid og eventuel efterfølgende opfølgning.

Lang behandlingsvarighed og højpotente glukokortikoider øger risikoen for iatrogen binyrebarkinsufficiens. Hvis et barn tidligere har udviklet binyrebarkinsufficiens i forbindelse med

glukokortikoidbehandling, er risikoen for gentagelse større. Risikoen for binyrebarkinsufficiens er individuel og svær at forudsige. Har barnet udviklet kliniske tegn på Cushings sygdom under behandlingen, er risikoen for binyrebarkinsufficiens stor.

Tabel 1: Ækvivalente doser for glukokortikoider

Systemisk steroid	Dosis (mg)
Korttidsvirkende ($T_{1/2}$ 1,5-2 timer) Hydrocortison/Solu-Cortef	20
Intermediærvirkende ($T_{1/2}$ 3-5 timer) Prednisolon Prednison Methylprednisolon	5 5 4
Langtidsvirkende ($T_{1/2} \geq 5$ timer) Dexamethason* Betamethason	0,75 0,60

Ref: www.promedicin.dk

* Obs $T_{1/2}$ 3,5-4 timer.

Eksempel: 5 mg prednisolon svarer til 20 mg hydrocortison

Symptomer og objektive fund

Symptomer på binyrebarkinsufficiens og binyrebarkkrise (Addison krise) (Tabel 2)

Tabel 2:

Symptomer på binyrebarkinsufficiens Kvalme og opkast Mavesmerter Nedsat energi og/eller træthed Hovedpine Svimmelhed Muskel- og ledsmerter Psykiatriske symptomer Stagnerende vægt Stagnerende højdevækst
Symptomer ved binyrebarkkrise (Addison krise) Hypotension Hypoglykæmi med påvirket sensorium Hyponatriæmi og hyperkalæmi

Differentialdiagnoser

Hvis der tilkommer symptomer under udtrækning af glukokortikoidbehandlingen, bør det overvejes, om symptomerne er relaterede til binyrebarkinsufficiens eller om de skyldes opblussen i grundsygdommen.

Undersøgelser

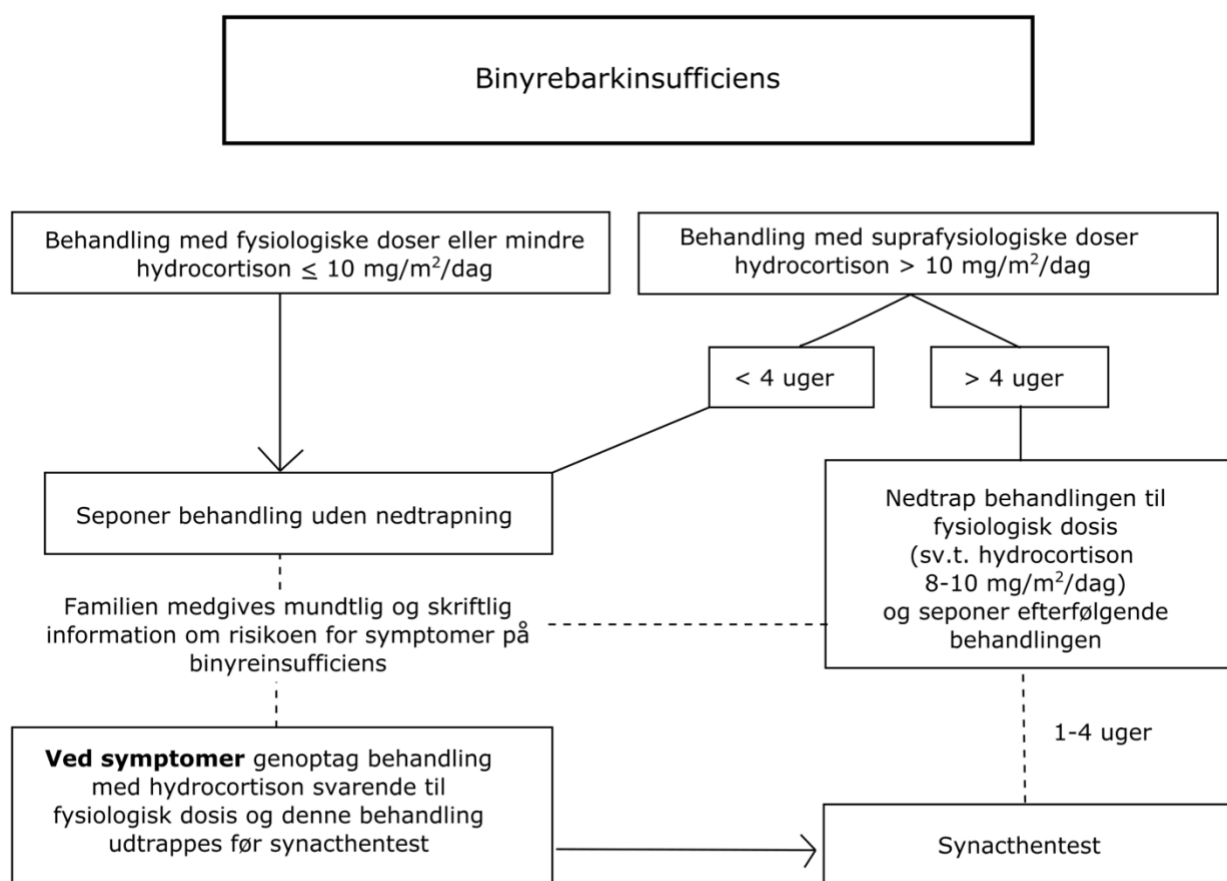
Ved symptomer på binyrebarkinsufficiens og/eller behandling med suprafysiologiske doser af glukokortikoid (ækvivalente doser der svarer til hydrocortison >10 mg/m²/dag) i mere end fire uger anbefales undersøgelse med synacthentest.

Binyrebarkfunktionen kan undersøges med synacthentest, når glukokortikoid er nedtrappet svarende til fysiologisk dosis (svarende til hydrocortison 8-10 mg/m²/dag fordelt på 3 doser), **og derefter seponeret**. Der skal IKKE laves synacthentest, så længe børnene har behov for behandling med glukokortikoid for deres grundsygdom eller de bliver behandlet med suprafysiologiske doser.

Eksempel på fysiologisk dosis: For et barn med et overfladeareal på 1 m² er den fysiologiske dosis 8-10 mg hydrocortison hvilket svarer til ca 2 mg prednisolon.

Når barnet helt ophører med behandling af glukokortikoid anbefales, at synacthentesten udføres **2-4** uger efter behandlingens ophør.

Frem til synacthentesten skal patient og familie være opmærksomme på symptomer og risiko for binyrebarkinsufficiens. Mundtlig og skriftlig information anbefales. **Familierne skal have en åben henvendelsesret til en Børne - og unge akutmodtagelse frem til svar på synacthentesten. Behandlingsplan ved symptomer på binyrebarkinsufficiens kan udleveres. Se appendix 1.**



Figur 1: Flowchart for nedtrapping af glukokortikoid og undersøgelse af binyrebarkfunktion med synacthentest

Synacthentest

Synacthen er et syntetisk binyrebarkstimulerende hormon (syntetisk ACTH (adrenokortikotrop hormon)). Til tiden 0 minutter måles kortisol, hvorefter Synacthen (Synacthen 0,25 mg) injiceres

langsomt over 30 sekunder. Til børn under 7 kg gives Synacthen 36 µg/kg. Kortisol måles herefter til tiderne 30 minutter og 60 minutter.

Fortolkning af synacthentest:

Kortisol stiger mest frem til 30 minutter, men der ses fortsat stigning frem til 60 minutter. Kortisol $\geq 420^*$ nmol/L på et hvilket som helst tidspunkt under testen er et normalt respons.

Stimuleret kortisol efter 60 minutter:

Kortisol $\geq 350^*$ nmol/l og $< 420^*$ nmol/L er foreneligt med **mild** binyrebarkinsufficiens

Kortisol $< 350^*$ nmol/L er foreneligt med **svær** binyrebarkinsufficiens

Spotmåling af kortisol kan ikke benyttes til diagnostik af binyrebarkinsufficiens, medmindre den målte kortisol værdi er $\geq 420^*$ nmol/L og dermed udelukker binyrebark insufficiens.

En patologisk synacthen test bør altid konfereres med en børne-endokrinolog.

*NB. På electrochemiluminescence fra Roche. Andre assays kan findes lokalt. Obs cut-off værdier. Konfererer med en pædiatrisk endokrinolog.

Behandling

Børn med normal binyrebarkfunktion efter ophørt steroidbehandling skal ikke undersøges eller behandles yderligere.

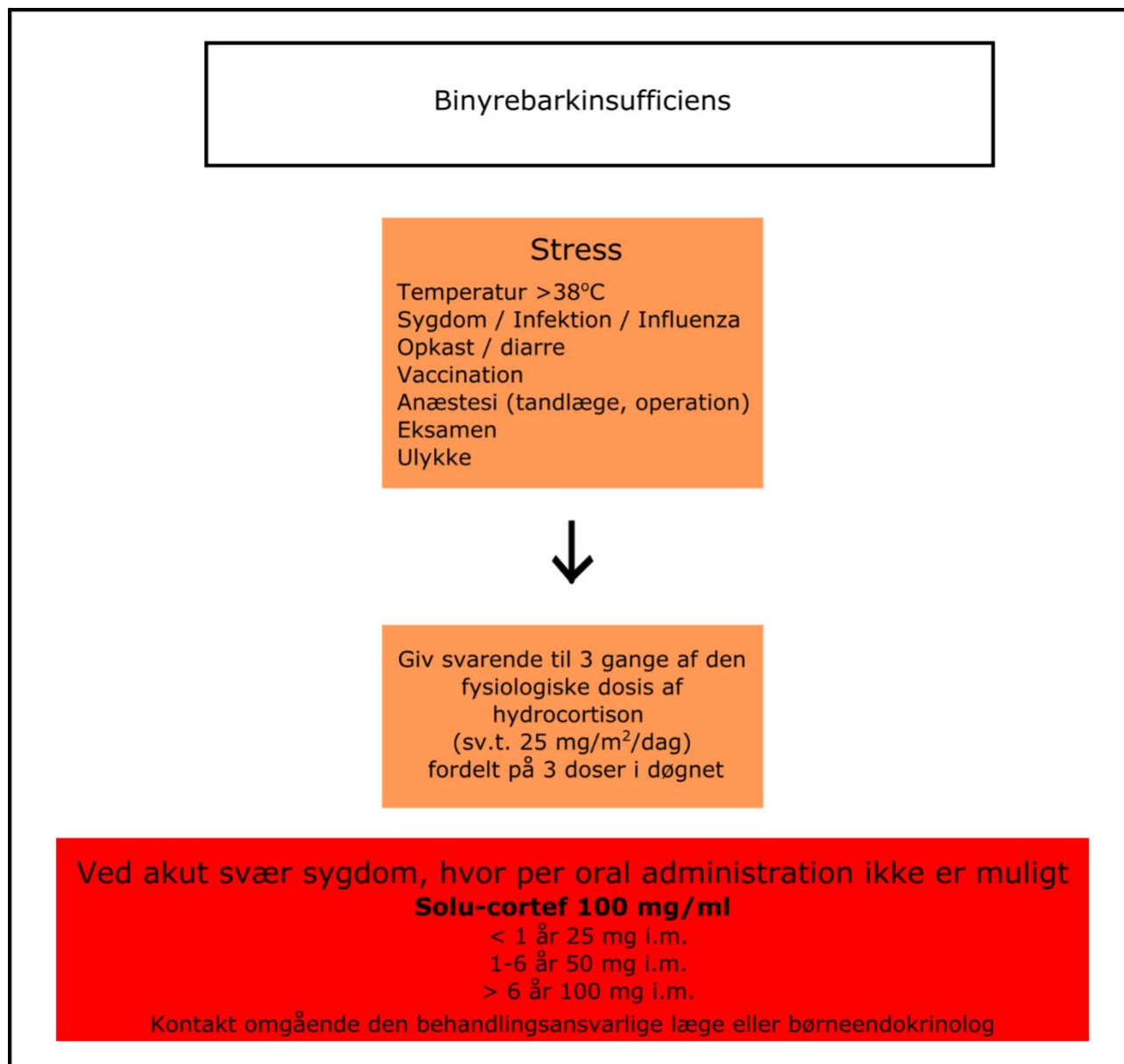
Det anbefales, at børn med **mild** binyrebarkinsufficiens (kortisol ≥ 350 nmol/L og < 420 nmol/L) **ikke skal genoptage behandling med fast steroid**, men har behov for behandling med hydrocortison under stress. Patienterne skal behandles under sygdom jævnfør nedenstående vejledning – **dosering ved stress**. *Der anbefales ny synacthentest efter 1- 3 måneder.*

Det anbefales, at børn med **svær** binyrebarkinsufficiens (kortisol < 350 nmol/L) sættes i fast daglig behandling med hydrocortison svarende til fysiologisk dosis (8-10 mg/m²/dag fordelt på 3 doser) Eksempel: et overfladeareal på 1,5 m² medfører et behov på 12-15 mg hydrocortison per dag, fordelt på 3 doser. De har behov for øget **dosering ved stress**.

Dosering ved stress:

Ved påvirkning af almentilstand, temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$, traume eller opkastninger:

Der gives tredobbelt dosis (dvs. 25 mg/m²/dag) af hydrocortison fordelt på 3 doser per os indtil de er raske, hvorefter vanlig dosis genoptages.



Figur 2: Stressdosering ved binyrebarkinsufficiens.

Se Tabel 1 for ækvivalente doser for omregning til andre præparater.

NB. Hos børn, der får glukokortikoid svarende til hydrocortison >25 mg/m²/dag (eller tilsvarende ækvivalent dosering), skal doseringen ikke øges under stress.

Hvis der er tvivl om behovet for stressbehandling konfereres med pædiatrisk endokrinolog.

Alle børn med risiko for binyrebarkinsufficiens skal have åben henvendelse til en Børne- og unge modtagelse, og det anbefales, at der forelægges en klar behandlingsplan i barnets journal.

Ved opkast og diarre skal barnet indlægges til vurdering af behovet for behandling af akut binyrebarkinsufficiens. Hos disse børn skal man være opmærksom på et eventuelt ledsagende lavt blodsukker.

Behandling af akut binyrebarkinsufficiens:

Der gives akut intravenøs bolus injektion med hydrocortison (Solu-Cortef®):

- < 1 år: 25 mg
- 1-6 år: 50 mg
- > 6 år: 100 mg

Blodsukkeret måles akut.

Herefter fortsættes med intravenøs hydrocortison 25 mg/m² (max 25 mg) x 4 per døgn samtidig med, at der gives isoton NaCl efter gængse retningslinjer, hvor deficit og det basale vedligeholdelsesbehov dækkes. Elektrolytforstyrrelser og hypoglykæmi håndteres efter gængse retningslinjer. Normoglykæmi (blodsukker 4-8 mmol/L) tilstræbes. Når barnet er stabilt (og ikke længere kaster op), genoptages stressbehandling per os (hydrocortison 25 mg/m²/dag fordelt på 3 doser) fremfor iv behandling i henhold til ovenstående.

Binyrebarkinsufficiens ved synacthentest:

Såfremt barnet er vedvarende binyrebarkinsufficiënt ved synacthentest, gentages synacthentest efter 1-3 måneder. I den mellemliggende periode udtrappes hydrocortison behandlingen over tre uger, eventuelt efter nedenstående princip (Tabel 3). Udtrappingsvarigheden kan forlænges i de tilfælde, hvor barnet har fået glukokortikoid i høje doser og i lang tid.

Hvis der opstår symptomer på binyrebarkinsufficiens under udtrapping, skal den fysiologiske dosis af hydrocortison (8-10 mg/m² fordelt på 3 doser) genoptages.

Tabel 3: Eksempel på udtrappingsplan for hydrocortison

Uge	Morgendosis (mg/m ² /dag)	Middagsdosis (mg/m ² /dag)	Aftendosis (mg/m ² /dag)
1	3	3	3
2	3	3	-
3	3	-	-

Link til:

[Overfladeberegner](#)

Monitorering

Jvf. overstående tekst: Hvis barnet er vedvarende binyrebarkinsufficiënt, gentages synacthentest efter 1-3 måneder. Der henvises til de ovenfor beskrevne afsnit.

Diagnosekoder

Binyrebarkinsufficiens forårsaget af lægemidler DE273

Referencer

1. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. The BMJ 2021;374:1–20.
2. Laugesen K, Broersen LHA, Hansen SB, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: replace while we wait for evidence? European journal of endocrinology 2021;184:R111–22.
3. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in

corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015;100:2171–80.

- Ahmet A, Rowan-Legg A, Pancer L. Adrenal suppression from exogenous glucocorticoids: Recognizing risk factors and preventing morbidity. Paediatrics & Child Health 2021;26:242–7.

Interessekonflikter

Ingen. Tina Lund Leunbach er under udarbejdelsen af instruksen blevet ansat som Medical Advisor hos Novo Nordisk.

Appendiks 1. Information til forældre hvis barn har været i behandling med binyrebarkhormon

Nedenstående tekst kan benyttes som inspiration til en lokal vejledning.

Dit barn har været i behandling med binyrebarkhormon, og I venter nu på at komme ind på hospitalet for at få foretaget en test der vil undersøge om binyrerne selv kan lave nok af stress hormonet kortisol.

Hvis du/I oplever at dit barn får symptomer som:

- *Kvalme*
- *Opkastninger*
- *Mavesmerter*
- *Hovedpine*
- *Nedsat energi og mere træt*

Skal du/I t kontakte l Børne- og ungeafdelingen og tale med en læge om, hvorvidt dit/jeres barn skal genoptage behandlingen med binyrebarkhormon.

Hvis dit/jeres barn bliver syg med feber over 38° C skal barnet genoptage behandling med binyrebarkhormon i tripple dosis (3 gange vanligel dosis). Hvis barnet kaster op, og ikke kan holde medicinen i sig, skal du/I med det samme tage kontakt til Børne- og unge afdelingen med henblik på at få medicinen på anden vis.

Appendiks 2. Forberedelse til synacthentest

Hvis der vurderes efter konferering med børne-endokrinolog at der skal laves synacthentest under behandling med binyrebarkhormon, skal man være opmærksom på evt pausering af medicin og hvilket assay der benyttes.

Forberedelse inden synacthentest for patienter i behandling med glukokortikoid:

Patienter i behandling med **hydrocortison**: Skal undlade at tage hydrocortison på testdagen.

Patienter i behandling med **prednisolon**: Skal pausere med prednisolon i 1 døgn forud for testen, og hvis ikke dette er muligt kan der konfereres med en pædiatrisk endokrinolog.



Patienter i behandling med **calcort** og **dexamethason**: Synacthentest bør altid konfereres med en endokrinolog og skal analyseres med LCMS metode.

Patienter i behandling med **inhalationssteroid**: Patienterne kan få foretaget testen på vanlig vis, og seponering af inhalationssteroid på testdagen er som udgangspunkt ikke nødvendigt.

Topikale steroider kan i sjældne tilfælde medføre symptomer på binyrebarkinsufficiens eller kliniske tegn på Cushings syndrom, og i disse tilfælde skal synacthentest udføres.