

PROTOCOL BIJNIERSCHORSINSUFFICIENTIE (met ingang van 1 maart 1995)

Protocol functiekamer endocrinologie F5, sein: 81 59776

Inleiding

Bijnierschorsinsufficiëntie is een zeldzaam ziektebeeld dat aanleiding geeft tot veel voorkomende en weinig specifieke klachten. Onderscheiden worden primaire (oorzaak in bijnier), secundaire (oorzaak in hypofyse), en tertiaire (oorzaak in hypothalamus) bijnierschorsinsufficiëntie. Gezien de vaak levenslange suppletie therapie in geval van bijnierschorsinsufficiëntie is het van groot belang om specifieke diagnostische tests te gebruiken. De trias hyponatraëmie, hyperkaliaëmie en uraëmie is specifiek (Paterson et al. 90). Helaas ontbreekt een gouden standaard voor het stellen van de diagnose. Hoewel in de literatuur de insuline geïnduceerde hypoglycaëmetest soms als gouden standaard wordt gehanteerd, blijkt hiervoor in vergelijkende studies geen evidentie voor te worden gevonden (Hartzband et al. 88). Bovendien is deze test onaangenaam voor de patiënt en niet zonder risico's.

Basale cortisol (CORT) spiegels worden door vele factoren zoals bijvoorbeeld stress, beïnvloed. Opvallend weinig onderzoek is verricht naar de waarde van CORT plasmaspiegels en 24-uurs CORT excretie in de urine voor het stellen van de diagnose bijnierschorsinsufficiëntie. Hägg et al. (1987) onderzochten 68 endocriene patiënten waaronder 16 patiënten met voornamelijk secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, gedefinieerd o.b.v. de maximale CORT spiegel (CORT max) tijdens insuline - geïnduceerde hypoglycaëmie. Bij een grenswaarde van > 200 nmol/l (ochtend) bleken sensitiviteit en specificiteit van een eenmalige basale CORT spiegel 0.86, resp. 0.94 te bedragen voor de diagnose bijnierschorsinsufficiëntie. De correlatie van de basale spiegel met de CORT max was $r=0.73$ ($p<0.001$). Meer informatie wordt verkregen met een korte ACTH (1-24) test. Bij gezonde vrijwilligers bleek deze test nauwelijks dosis afhankelijk (0.1 tot 1.0 mg) en goed reproduceerbaar te zijn (Azziz et al. 90). In een studie bij 51 patiënten met niet nader gespecificeerde bijnierschorsinsufficiëntie bleek de sensitiviteit 90% en de specificiteit 100% te zijn voor het vaststellen van bijnierschorsinsufficiëntie, gedefinieerd door middel van een metyrapone test (Chaieb et al. 84).

In dit protocol wordt voorgesteld om bij patiënten met een klinische verdenking op bijnierschorsinsufficiëntie als eerste screening een 24-uurs urine excretie van CORT te bepalen (protocol 1). Hoewel geen normaalwaarden bekend zijn, zou de 24h CORT excretie in de urine een goede maat kunnen zijn voor de totale CORT productie. Contreras et al (1986) vonden lagere 1 uurs CORT excreties in de urine (0700-0800h) bij 5 patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie dan bij controles. Vervolgens wordt een korte ACTH (1-24) test voorgesteld (protocol 2). Indien de CORT respons op ACTH verlaagd is en het basale ACTH hoog dan is primaire bijnierschorsinsufficiëntie zeer waarschijnlijk. Bij een normale CORT respons op ACTH kan er wel degelijk sprake zijn van secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. Cunningham et al. (83) vonden bij 34% (11 van 32) van een patiëntengroep met verdenking bijnierschorsinsufficiëntie een normale CORT respons op ACTH, maar een gestoorde respons op metyrapone. Ook in een recente studie bij patiënten met een status na radiotherapie van het cerebrum kon de metyraponetest bij 11 van 31 patiënten een verminderde ACTH reserve aanbreken, terwijl de ACTH stimulatietest gestoord was bij slechts 1 van de 31 (Constine et al 93). Daarom wordt een metyraponetest gedaan indien de korte ACTH test normaal is (protocol 3). Indien ook deze test normale uitslagen geeft is bijnierschorsinsufficiëntie zeer onwaarschijnlijk. Bij een gestoorde metyraponetest is secundaire/tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie waarschijnlijk (Cunningham et al. 83; Constine et al. 93).

Voor het onderscheiden van secundaire en tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie is de CRH test in een aantal studies gebruikt. Bij een hypothalamische oorzaak zou ACTH langdurig stijgen na toediening van CRH, terwijl dit bij een hypofysaire oorzaak niet het geval zou zijn. Problemen bij de studies waren de kleine patiënten aantallen (Schulte et al. 84 (n=6); Tsukada et al. (n=8); Hermus et al. 85 (n=11)) en de vaak niet zekere diagnose tijdens het leven. In andere studies (Lybras et al. 84, De Lange et al. 88) konden de resultaten dan ook niet bevestigd worden. Hoewel de waarde van een CRH-test ter verdere differentiatie van centrale bijnierschorsinsufficiëntie derhalve nog niet duidelijk is, wordt - mede ter verdere evaluatie - een CRH test voorgesteld bij patiënten met mogelijk secundaire of tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie (protocol 4).

Bijnierschorsinsufficiëntie in het kader van corticosteroidbehandeling

Een apart probleem met betrekking tot de vraag of er sprake is van bijnierschorsinsufficiëntie wordt gevormd door de groep patiënten die behandeld worden met corticosteroiden. In het bijzonder betreft dit patiënten met een status na hypofyse chirurgie en/of radiotherapie. Bij verminderen van de dosis treedt vaak een klachtenpatroon op passend bij bijnierschorsinsufficiëntie. Bij nadere analyse blijkt echter niet in alle gevallen van dit zogenaamde steroid-withdrawal syndrome sprake te zijn van een onderdrukte hypofyse-bijnier as. Bovendien blijkt er geen duidelijke relatie te bestaan tussen de duur en dosis van de behandeling enerzijds en de mate en duur van suppressie van de hypofyse-bijnier as anderzijds (zie Christy, 1992). In een groep patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie waaronder 40 patiënten met corticosteroid behandeling vergeleken Hartzband et al. (88) de ACTH stimulatie test, de insuline geïnduceerde hypoglycaemietest en de metyraponetest. Er werden goede aanwijzingen verkregen dat de metyraponetest het gevoeligst is voor het aantonen van een onderdrukte hypofyse-bijnier as.

Schlaghecke et al. (1992) vergeleken bij 279 corticosteroid-behandelde patiënten en 50 controlepersonen de CRH test met de insuline geïnduceerde hypoglycaemie test. Er bleek geen goede correlatie te bestaan tussen de integriteit van de hypofyse-bijnier as enerzijds en dosis corticosteroiden, duur van de behandeling en basale CORT spiegels anderzijds. De CORT respons in de twee gebruikte tests liet wel een significante correlatie zien ($r=0.82$; $p<0.001$).

In dit protocol wordt voorgesteld om bij patiënten met een verdenking bijnierschorsinsufficiëntie in het kader van corticosteroidbehandeling een metyraponetest te doen nadat de corticosteroiden minimaal 24h tevoren zijn gestaakt (vgl. Schlaghecke et al. 92)(protocol 3).

Klinische verdenking
bijnierschorsinsufficiëntie

2x 24h CORT excretie (protocol 1) +
Korte ACTH (1-24) test (protocol 2)

ACTH verhoogd en
normale of verlaagde
CORT respons

Primaire
Bijnierschors-
Insufficiëntie
Waarschijnlijk

ACTH normaal en
normale of verlaagde
CORT respons

Metyrapone test (protocol 3)

gestoord

Secundaire of
tertiaire
Bijnierschors-
insufficiëntie
waarschijnlijk

CRH-test
(protocol 4)

ACTH respons

secundaire bijnier-
schorsinsufficiëntie
waarschijnlijk

Verdenking centrale
bijnierschorsinsufficiëntie
tijdens/na corticosteroid-
behandeling

normal

Bijnierschors-
insufficiëntie
zeer onwaar-
schijnlijk

"ACTH respons"

tertiaire bijnier-
schorsinsufficiëntie
waarschijnlijk

PROTOCOL 1: 24-H URINE EXCRETIE VAN VRIJ CORTISOL

Uitvoering:

1. Uitplassen 09.00 uur
2. Alle urine verzamelen gedurende dag 1 en dag 2. Per 24 uur in separate bokaal. Bokalen bewaren in koelkast.
3. ochtend dag 3: 5cc heparinebuis voor meting plasma creatinine gehalte (vooafgaand aan de korte ACTH test).
4. bepalen in urine per 24 uurs portie:
 1. kreatinine concentratie (tevens Na, K, ureum)
 2. vrij cortisol
 3. volume per 24 uur

Bepalingsmethode:

HPLC op RP-18 kolom en 240 nm detectie na extractie met ether. Nota bene: interne standaard is dexamethason.

Referentiewaarden:

Minimale CORT excretie bij de normale populatie is niet gedefinieerd.

Interpretatie:

- 1) Data verzameling voor toekomstige definities
- 2) Hoewel betrouwbare gegevens in de literatuur ontbreken, is bij verlaagde kreatinineklaring de cortisol excretie mogelijk verlaagd.
- 3) Door de gekozen bepalingmethode interfereert het gebruik van dexamethason en prednison door de patiënt met de meting.

PROTOCOL 2: "KORTE" ACTH TEST

Contra-indicaties: eerdere overgevoelighedsreactie op ACTH 1-24 (anafylaxis met dodelijke afloop is eenmaal beschreven; Müller et al. 1982).

Uitvoering:

1. Nuchter; liggen in stoel
2. Inbrengen veneuze catheter, 30 min wachten
3. t=-15 en t=0: afname basaal ACTH en CORT in EDTA, resp. heparinebuis, direct na afname op ijs.
4. t=0, 0.25 mg Synacten i.v. (1 ampul à 0.25 mg tetracosactide in 1 ml)
5. t=30 en t=60 min afname CORT (heparinebuis).

Bepalingmethoden:

ACTH: IRMA (Nichols Institute)

CORT: Fluorescentie polarisatie immunoassay op TDx analyser (Abbott)

Referentie waarden:

- ACTH basaal 54 ng/l (< x + 2SD; Zahradnik et al. 89)
- CORT piek > 550 nmol/l en absolute toename CORT > 250 nmol/l (arbitrair gedefinieerd; iets stringenter norm dan in handboeken gebruikt)

Interpretatie:

Verlaagde respons past bij bijnierschorsinsufficiëntie; verdere evaluatie afhankelijk van basaal ACTH (zie diagram).

Veiligheid:

Bij patiënten met klinisch manifeste, ernstige primaire bijnierschorsinsufficiëntie valt vanuit veiligheidsoogpunt te overwegen om de patiënt 1 mg dexamethason toe te dienen na de test.

PROTOCOL 3: METYRAPONE TEST

Contra-indicaties: 1. Zwangerschap en lactatie
2. Overgevoeligheid voor metyrapone

Relatieve contra-indicatie: 1. Gestoorde korte ACTH test

Uitvoering:

1. Patiënt is opgenomen
2. laatste dosis corticosteroiden > 24h geleden ingenomen. In ieder geval laatste inname (datum, tijd, preparaat en dosis) noteren.
3. Toediening van 2.0 gram (lichaamsgewicht <70 kg), 2.5 gram (lichaamsgewicht tussen 70 en 90 kg) of 3.0 gram (lichaamsgewicht >90) (vgl. Spiger et al. 75) metyrapone met yoghurt of melk tussen 23.30h en 24.00h (resp. 8, 10 of 12 capsules Metopiron^R à 250 mg).
4. Volgende ochtend 09.30h nuchter afname heparinebuis en EDTA buis voor bepaling van 11-deoxycortisol (11-DOC), CORT en ACTH (na afname direct op ijs).
5. Na controle RR en pols door arts in principe ontslag. Overweeg toediening van 1 mg dexamethason

Bijwerkingen:

Misselijkheid en braken, duizeligheid, sufheid, hoofdpijn, hypotensie en allergische huidreacties.

Bepalingsmethode:

CORT : zie protocol 2
ACTH : zie protocol 2
11-DOC: RIA (ICN Biomedicals Inc)

Referentiewaarden:

- 11 DOC na metyrapone (range) 200-520 nmol/l (Constine et al. 93).
- ACTH na metyrapone 90-670 ng/l ($x \pm 2SD$; Zahradnik et al. 89)
- CORT na metyrapone: onbekend.

Interpretatie:

1. Verlaagde 11-DOC na metyrapone past bij secundaire of tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie.
2. Anticonvulsiva en hormoonpreparaten kunnen de resultaten van de metyraponetest beïnvloeden (Williams 1985).
3. Bij patiënten met een gestoorde schildklierfunctie zijn de resultaten onbetrouwbaar, evenals bij zwangeren (Williams 1985). Een subnormale respons komt echter ook in de normale populatie voor (Spiger et al. 75).
4. De betekenis van de CORT spiegel na metyrapone voor de interpretatie is onbekend. Een normale CORT spiegel na metyrapone kan echter wijzen op patient incompliance.

PROTOCOL 4: CRH-STIMULATIETEST

Contra-indicaties: Instabiele angina pectoris

Uitvoering:

1. nuchter om 09.00 uur 's morgens.
2. iv catheter met heparineslot.
3. 30 min. wachten (stoel).
4. bloedmonsters voor ACTH (EDTA buis) en CORT (heparinebuis) afnemen t=-30, t-15 en t=0, direct op ijs zetten, gekoeld centrifugeren en plasma invriezen.
5. op t=0 inspuiten 100 µg humaan CRH i.v. (Corticobiss^R, Byk, Zwanenburg)
6. bloedafnames voor ACTH en CORT t=5, t=15, t=30, t=60, t=90, t=120, en t=180 min. (direct op ijs, gekoeld centrifugeren en plasma invriezen).

Meetmethode:

ACTH: zie protocol 2

CORT: zie protocol 2

Interpretatie:

Bij patiënten met secundaire en tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie worden 2 patronen gezien (zie figuur 1 en 2):

1. Geen stijging van ACTH mogelijk wijzend op hypofysaire oorzaak.
2. Verlengde respons met een late piek van ACTH concentratie na 3 uur, mogelijk wijzend op hypothalamische oorzaak.

Bijwerkingen:

CRH kan eventueel flushing, strak gevoel in de nek en geringe bloeddrukdaling veroorzaken. Bij herhaald gebruik kunnen overgevoeligheidsreacties optreden.

REFERENTIES

- Azziz R, et al. JCEM 1990; 70: 1273-1279.
- Chaieb L, et al. Presse Med 1984; 13: 2183-2187.
- Constine et al. NEJM 1993; 328: 87-94.
- Christy NP. NEJM 1992; 326: 266-267.
- Contreras LN, et al. JCEM 1986; 62: 965-969.
- Cunningham SK, et al. Arch Intern Med 1983; 143: 2276-2279.
- De Lange WF, et al. Neth J Med 1988; 32: 72-78.
- Hägg E, et al. Clin Endocrinol 1987; 26: 221-226.
- Hartzband PI et al. J Endocrinol Invest 1988; 11, 769-775.
- Hermus ARMM, et al. Clin Endocrinol 1985; 22: 761-769.
- Lytras N, et al. Clin Endocrinol 1984; 20 71-84.
- Müller M, et al. Dtsch Med Wschr 1982; 107: 1353-1356.
- Paterson JR, et al. Ann Clin Biochem 1990; 27: 378-381.
- Rose LI, et al. Ann Intern Med 1970; 73: 49-54.
- Schlaghecke R, et al. NEJM 1992; 326: 226-230
- Schulte HM, et al. JCEM 1984; 58: 1064-1067.
- Spiger M, et al. Arch Intern Med 1975; 135: 698
- Tsukada T, et al. JCEM 1984; 58: 758-760
- Williams, Textbook of Endocrinology, 7th Ed Saunders, Philadelphia 1985.
- Zahradnik R, et al. Clin Chem 1989; 35: 804-807.