

CHAPTER 10.



Samenvatting

Dit proefschrift behandelt verschillende aspecten van bijnierdysfunctie bij de IC-patiënt (critical illness related corticosteroid insufficiency, CIRCI). In het eerste deel van dit proefschrift wordt de pathofysiologie en diagnostiek van CIRCI beschreven. Het tweede deel richt zich op de behandeling van CIRCI met corticosteroiden en op aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk.

Deel I – Pathofysiologie en diagnostiek van CIRCI

Sensitiviteit van de bijnier voor endogeen en exogeen ACTH bij IC-patiënten

In hoofdstuk 2 hebben we ons gericht op de sensitiviteit van de bijnier voor endo- en exogeen ACTH bij IC-patiënten met een klinische verdenking op CIRCI. De sensitiviteit voor endogeen ACTH werd uitgedrukt in de cortisol/ACTH ratio en de sensitiviteit voor exogeen ACTH in de cortisolrespons op de ACTH-test. De cortisol/ACTH ratio is eerder gebruikt ter diagnostiek van primaire bijnierinsufficiëntie en om de bijnierfunctie te beschrijven na het gebruik van etomidat. Echter, naar ons weten, is dit de eerste studie die de bijnierfunctie analyseert met behulp van de cortisol/ACTH ratio bij patiënten met een verdenking op CIRCI. In deze studie hebben we onderzocht of een verminderde sensitiviteit voor endogeen ACTH gepaard gaat met een verminderde sensitiviteit voor exogeen ACTH, en of de sensitiviteit van de bijnier voor ACTH verandert gedurende het beloop van de ziekte. Hiervoor hebben wij een prospectieve studie verricht waarin 59 patiënten met een klinische verdenking op CIRCI werden geïncludeerd. Bij deze patiënten werd op twee momenten (met minimaal een week ertussen) de cortisol en ACTH waarde bepaald en daarnaast een ACTH-test verricht. Onze data toonde dat bij de patiënten met een verminderde respons op de ACTH-test een hoger basaalwaarde van cortisol en ACTH werd gemeten, maar een lagere cortisol/ACTH-ratio in vergelijking met patiënten met een normale respons op de ACTH-test. De sensitiviteit voor endogeen ACTH en exogeen ACTH veranderde niet gedurende het beloop van de ziekte. Daarbij was een verminderde respons op de ACTH-test geassocieerd met een hogere ziekte ernst, SIRS en sepsis. Concluderend, een verminderde sensitiviteit voor endogeen ACTH is geassocieerd met een verminderde sensitiviteit voor exogeen ACTH. In andere studies is een cortisol/ACTH dissociatie beschreven gedurende het beloop van de ziekte. Een verhoogde sensitiviteit van de bijnier voor ACTH, ACTH onafhankelijke bijnierstimulatie of een verminderde afbraak van cortisol zou hieraan ten grondslag kunnen liggen. In tegenstelling tot de andere studies, werd in onze studie deze cortisol/ACTH dissociatie gedurende het beloop van de ziekte niet teruggezien. Daarbij toonde onze data dat een hogere ziekte ernst en sepsis met positieve kweken mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van bijnierinsufficiëntie.

Het verloop van de cortisolsynthese bij CIRCI

In hoofdstuk 3 ligt de focus op het in kaart brengen van de cortisolsynthese bij septische en niet-septische patiënten met een verdenking op CIRCI. Bij deze studie is daarnaast het effect van etomidaat op de cortisolsynthese nader onderzocht. Etomidaat heeft een remmende werking op het enzym 11 β -hydroxylase, dat de omzetting van 11-deoxycortisol naar cortisol faciliteert. Naast etomidaat, zouden ook andere stappen in de cortisolsynthese bij patiënten met CIRCI beperkend kunnen zijn. Om dit nader te kunnen onderzoeken hebben we een prospectieve studie verricht waarin 62 patiënten werden geïncludeerd en waarbij een ACTH werd verricht, maar ook de precursors van cortisol werden bepaald (zie figuur 2 in de inleiding voor de cortisolprecursors).

Eenentwintig procent van de patiënten had etomidaat toegediend gekregen binnen 72 uur voor de bloedafname. Tweeënvierzig procent van alle patiënten had een verminderde respons op de ACTH-test. Wij vonden hogere basaalwaarden van cortisol bij de septische patiënt in vergelijking met de niet-septische patiënt. Vooral bij niet-septische patiënten bij wie etomidaat was toegediend was er sprake van een verhoogd 11-deoxycortisol en een verlaagd cortisol en cortisol/11-deoxycortisol ratio. De afname van de respons op de ACTH-test bij het gebruik van etomidaat was meer uitgesproken bij de niet-septische patiënt dan bij de septische patiënt. Echter, de frequentie van een verminderde respons op de ACTH-test (gedefinieerd als een cortisolrespons < 250 nmol/L) was niet significant verschillend tussen patiënten die wel of geen etomidaat hadden gekregen. Een verminderde respons op de ACTH-test was wel geassocieerd met een verlaagd cholesterol. Analyse aan de hand van de respons op de ACTH-test en gebruik van etomidaat liet geen verschil zien in 17-OH progesteron, progesteron, corticosteron, aldosteron, androstenedion en DHEA waarden, waarbij etomidaat wel geassocieerd was met een verhoogd DHEAS.

Concluderend, overeenkomend met het onderzoek van Van der Voort was een verminderde respons op de ACTH-test geassocieerd met een lager cholesterol wat zou kunnen duiden op een substraat deficiëntie bij patiënten met CIRCI. Daarbij werden er geen andere beperkende stappen in de cortisolsynthese gezien bij patiënten met een verminderde de respons op de ACTH-test. Vooral bij de septische patiënt lijkt het effect van etomidaat op de cortisolsynthese beperkt te zijn.

Bijnierbloeding als onderliggend mechanisme van CIRCI ?

In hoofdstuk 4 presenteren we de uitkomsten van onze literatuurstudie naar de bijnierfunctie bij patiënten met een bijnierbloeding. In totaal zijn 62 patiënten met een door beeldvorming bewezen bijnierbloeding en gemeten bijnierfunctie geïncludeerd. Het bleek veelal te gaan om patiënten met een bilaterale bijnierbloeding (89%). Beschreven risicofactoren voor een bijnierbloeding waren: chirurgie bij 79%, anticoagulantia bij 39%, heparine geïnduceerde

trombocytopenie (HIT) bij 27% en sepsis bij 15% van de patiënten. Bij alle patiënten werd een verminderde cortisolrespons op de ACTH-test gezien. Bij 89% was er sprake van een zeer lage respons op de ACTH-test (< 100 nmol/L). De bijnierbloeding ging bij 82% gepaard met (zeer) lage basaalwaarden van cortisol (< 276 nmol/L). Opmerkelijk is dat bij 18% van de patiënten met een bijnierbloeding dus een relatief normale (≥ 276 nmol/L) basaalwaarde van cortisol werd gemeten. Daarbij werd bij 67% van de patiënten met een unilaterale bijnierbloeding ook bijnierinsufficiëntie gezien. Herstel van de bijnierinsufficiëntie werd bij 18% gerapporteerd, irreversibele insufficiëntie bij 21%.

Gezien de studieopzet valt er op basis van deze studie geen schatting te geven van de incidentie van bijnierbloeding, maar waarschijnlijk is er sprake van onderrapportage. Eerdere obductierapporten toonde een incidentie tussen de 0.14 en 1.8%. Daarbij is er door de publicatiebias niet met zekerheid vast te stellen welk percentage van de patiënten met een bijnierbloeding bijnierinsufficiëntie ontwikkelt. Echter, deze studie is wel de grootste studie naar patiënten met een door beeldvorming bewezen bijnierbloeding en daarbij behorende cortisolwaarden.

Concluderend laat deze studie zien dat een bijnierbloeding kan leiden tot bijnierinsufficiëntie en een onderliggend mechanisme kan zijn bij het ontstaan van bijnierdysfunctie gedurende ernstige ziekte. Aangezien het vaststellen van een bijnierbloeding therapeutische consequenties kan hebben zoals het staken van heparine (in het kader van de HIT) en starten met corticosteroiden, kan het verrichten van een CT-scan en ACTH-test bijdragend zijn om het verdere beleid te bepalen. Een bijnierbloeding kan leiden tot permanente schade. Het is derhalve raadzaam de bijnierfunctie in verloop van tijd te evalueren.

Het gebruik van vrij cortisolwaarden bij de diagnose van CIRCI

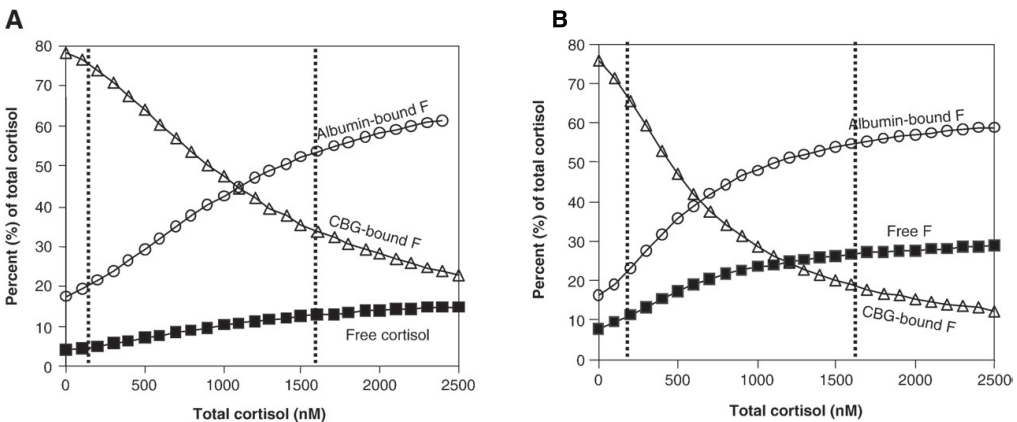
Gedurende ernstige ziekte kan er een dissociatie optreden tussen totaal en vrij cortisol door veranderingen in de concentratie van bindingseiwitten. Mogelijk dat bij deze patiënten de totaal cortisolbepaling geen goede weerspiegeling is van het vrije cortisol welke biologisch actief is, zoals ook beschreven door Hamrahian. Echter, de vrij cortisolbepaling is zeer arbeidsintensief, tijdrovend, duur en niet overal beschikbaar.

In hoofdstuk 5 beschrijven we de toegevoegde waarde van de vrij cortisolbepaling ten opzichte van de totaal cortisolbepaling bij patiënten met een klinische verdenking op CIRCI. Hiervoor hebben we een prospectieve studie verricht waarbij 112 patiënten zijn geïncludeerd. Bij deze patiënten hebben we een ACTH-test verricht en zowel de totaal als vrij cortisolwaarden gemeten. Daarnaast zijn de waarden van albumine en cortisol binding globuline (CBG) bepaald om te analyseren in welke mate deze bijdragen aan een eventuele dissociatie tussen totaal en vrij cortisol. Onze studie liet een sterke correlatie zien tussen vrij en totaal cortisol op de diverse meetmomenten (op $t=0$ en 30 en 60 minuten na toediening van

ACTH) ($r=0.77-0.79$, $p<0.001$), ondanks dat een laag CBG geassocieerd was met een hogere fractie vrij cortisol bij zowel septische als niet-septische patiënten. Bij septische patiënten met een hypoalbuminemie werd geen dissociatie gezien tussen totaal en vrij cortisol, en de totaal cortisolrespons op de ACTH-test voorspelde de vrij cortisolrespons onafhankelijk van de CBG en albumine waarde. In overeenstemming met Hamrahian, werd er bij niet-septische patiënten met een hypoalbuminemie een lager totaal cortisolwaarde gemeten dan bij patiënten met een hoger albumine terwijl de vrij cortisolwaarden gelijk waren. Bij zowel septische als niet-septische patiënten was de respons op de ACTH-test minder afhankelijk van de bindingseiwitten dan de cortisolwaarden op de diverse meetmomenten. Bij septische patiënten was er een slechte correlatie tussen CBG en albumine. Bij niet-septische patiënten werden er lagere concentraties van CBG en albumine gezien en was er daarnaast een sterkere correlatie tussen deze 2 bindingseiwitten.

Het lagere totaal cortisol (bij gelijke vrij cortisol waarden) bij niet septische patiënten met een hypoalbuminemie met een relatief laag CBG in vergelijking met patiënten met hogere albumine waarden zou verklaard kunnen worden door de bindingseigenschappen van CBG en albumine. Zoals beschreven door Dorin, heeft de binding van cortisol aan CBG een hoge affiniteit en is verzadigbaar. De binding van cortisol aan albumine wordt gekenmerkt door een lage affiniteit en is niet verzadigbaar (zie figuur 1A). Bij hogere cortisolwaarden neemt de fractie CBG gebonden cortisol af en de fractie albumine gebonden en vrij cortisol toe. De fractie van albumine gebonden cortisol neemt daarbij toe indien er sprake is van lage CBG en albumine waarden (zie figuur 1B). Gezien hypoalbuminemie niet geassocieerd was met lagere CBG waarden bij septische patiënten zou dit ook kunnen verklaren waarom bij deze patiënten een hypoalbuminemie niet geassocieerd was met een lager totaal cortisol bij gelijke vrij cortisol waarden. Daarnaast zouden de albumine moleculen bij septische patiënten ook beschadigd kunnen zijn waardoor de affiniteit van albumine voor cortisol afneemt en daarom minder invloed heeft op de vrije cortisolfractie.

Figuur 1. Schematische weergave van het percentueel eiwitgebonden en vrij cortisol. CBG gebonden (open driehoek), albumine gebonden (open cirkel) en vrij cortisol (vierkant). A. Onder normale concentraties van CBG en albumine. B. Onder omstandigheden waarbij CBG en albumine gedaald zijn ten gevolge van bijvoorbeeld ernstige ziekte. Figuur met toestemming overgenomen uit Dorin, R.I. et al. Validation of a simple method of estimating plasma free cortisol: role of cortisol binding to albumin.



10

Concluderend, deze studie laat een sterke correlatie zien tussen totaal en vrij cortisol zowel op de diverse meetmomenten als de respons op de ACTH test. De waarde van de vrij cortisolbepaling voor het stellen van de diagnose van CIRCI lijkt dus beperkt te zijn, vooral wanneer gebruik wordt gemaakt van de respons op de ACTH-test om de bijnierfunctie te evalueren en indien het septische patiënten betreft.

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of de schatting van vrij cortisol met behulp van verschillende formules betrouwbaar is. De Coolens formule maakt gebruik van het totaal cortisol, CBG en een vaste waarde voor het albumine (tenzij deze wordt aangepast) voor het berekenen van de vrije cortisolwaarde. Testosteron heeft net als cortisol een hoge affiniteit voor het hormoon bindingseiwit en een lagere affiniteit voor albumine. De Södergård formule was initieel ontworpen om de vrij testosteron waarden te schatten door middel van het totaal testosteron, testosteron bindingseiwit en albumine. De Ronde e.a. hebben deze formule aangepast zodat die gebruikt kan worden om vrij cortisolwaarden te schatten. Onze hypothese was dat de aangepaste Södergård formule beter in staat was de vrij cortisolwaarde te schatten dan de Coolens formule. In een prospectieve studie hebben wij bij 103 patiënten zowel de totaal als de vrij cortisolwaarden bepaald en daarnaast ook de vrij cortisolwaarden geschat met behulp van de aangepaste Södergård formules en de Coolens formule. Onze data toonde een hoge foutmarge voor het geschatte vrij cortisol op de diverse meetmomenten als de respons op de ACTH-test voor zowel de Coolens als de aangepaste Södergård formules.

De grote foutmarge werd bij septische en niet-septische patiënten vastgesteld. Deze grote foutmarge zou veroorzaakt kunnen worden door foutmarges voor de laboratoriumbepalingen van (totaal en vrij) cortisol, CBG en albumine die in deze formules verweven zijn. Daarbij zou een verandering in de affiniteit van de bindingseiwitten voor cortisol gedurende ziekte hierbij een rol kunnen spelen. Onze resultaten pleiten dan ook tegen het gebruik van de Coolens of de aangepaste Södergård formules om de vrij cortisolwaarde te berekenen bij de patiënt met een klinische verdenking op CIRCI.

Deel 2 - CIRCI en corticosteroiden

Het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met een verdenking op CIRCI is nog steeds omstreden. In hoofdstuk 7 wordt een review gepresenteerd over het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met een septische shock. Dit review geeft een overzicht van de argumenten voor en tegen het gebruik van corticosteroiden. Daarbij worden de negatieve resultaten van de op dat moment net gepubliceerde CORTICUS studie besproken en uitgezet tegen de eerder gepubliceerde studie van Annane die wel positieve effecten van corticosteroiden liet zien.

Samenvattend, wij adviseren om corticosteroiden toe te dienen aan patiënten met een vocht- en vasopressie-afhankelijke septische shock om de kans op herstel van de shock en overleving te vergroten. Het meest gunstige effect van corticosteroiden is te verwachten bij de ziekste patiënten indien vroeg met corticosteroiden wordt gestart.

In hoofdstuk 8 wordt het protocol CIRCI gepresenteerd zoals beschreven in het boek "Critical Care Medicine" uitgegeven door S.R. Villar. Het protocol geeft een handreiking om patiënten met CIRCI te kunnen herkennen en te behandelen. De argumenten voor en tegen het gebruik van corticosteroiden staan in de tabel op de volgende pagina weergegeven.

Tabel 1. Voor- en tegenargumenten voor het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met een verdenking op CIRCI. ACTH: adrenocorticotroop hormoon; CIRCI, Critical illness related corticosteroid insufficiency. Met toestemming overgenomen uit Molenaar N. e.a. Critical Care Medicine, Ed.S.R. Villar, in press.

VOOR	TEGEN
<ul style="list-style-type: none"> • Sneller/frequenter herstel van shock • Mortaliteitswinst gezien bij hoog risico patiënten in een aantal studies • Effect meest uitgesproken bij patiënten met een verminderde respons op de ACTH test, suggestief voor CIRCI • Gunstig effect van farmacologische dosis bij specifieke infecties • Meer voordeel te verwachten bij patiënten met septische shock geassocieerd met pneumonie of respiratory distress syndrome • Kan het afbouwen van de beademing bespoedigen 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische criteria van CIRCI zijn niet eenduidig en controversieel • Uitslag van de ACTH test voorspelt niet altijd het effect van het gebruik van corticosteroiden • Mortaliteitswinst is controversieel • Verhoogde kans op hyperglycaemie, infectie en polyneuropathie