

CORTICOSTEROÏD THERAPIE BIJ ERNSTIGE SEPSIS EN SEPTISCHE SHOCK

Dr. A . Beishuizen, internist-intensivist
Intensive Care Volwassenen, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam.

Dr. J.J.M. Ligtenberg, internist-intensivist
Intensive Care, UMC Groningen

Dr. R. Braams, internist-intensivist
Intensive Care, UMC Utrecht.

Dr. H.S. Biemond-Moeniralam, internist-intensivist
Intensive Care, Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentie naar: beishuizen@vumc.nl

Conflict of interest: geen

Financieel belang: geen

ABSTRACT

Adrenal insufficiency is an increasingly reported and clinically important diagnosis in critically ill patients, especially those with septic shock. Adrenal insufficiency may be associated with structural damage to components of the HPA axis; however, most critically ill patients develop reversible adrenal insufficiency. Terms as relative or absolute adrenal insufficiency should be avoided in this context. Recently, a new term critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) was proposed which more adequately reflects the dysfunction of the HPA axis occurring during critical illness, caused by adrenal insufficiency together with tissue resistance for corticosteroids and marked by an exaggerated and protracted proinflammatory response. Over the last years, moderate-dose steroid therapy has given rise for optimism in the treatment of septic shock. In this guideline, we will discuss therapy of vasopressor-dependant sepsis with moderate doses of corticosteroids, the concept of CIRCI, and the use of basal and Synachten® (synthetic ACTH) stimulated blood cortisol determinations.

RECOMMENDATIONS

Dysfunction of the HPA axis in critical illness is best described by the term critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)(grade E)

Adrenal insufficiency in critical illness is best diagnosed by a delta cortisol < 250 nmol/l (after ACTH stimulation) and a random cortisol < 270 nmol/l (grade B)

Hydrocortisone therapy should be considered in all patients with severe sepsis and septic shock due to the presence of CIRCI (grade B)

Moderate-dose hydrocortisone treatment of patients with septic shock, who have responded poorly to fluid resuscitation and vasopressor therapy, has beneficial effects with regard to (time-to) shock reversal (grade A)

Moderate-dose hydrocortisone treatment of patients with vasopressor-dependent septic shock has conflicting effects with regard to mortality (grade B)

ACTH testing should not be used to identify patients with septic shock who should be treated with corticosteroids (grade B)

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

If septic shock patients are to be treated with hydrocortisone any of the following two regimens are appropriate to use: a. 50 mg every 6 hours, b. 100 mg bolus followed by an infusion of 10 mg/hr (240 mg/day)(grade A).

The optimal duration of hydrocortisone treatment in septic shock is unclear, but published data suggest that full dose hydrocortisone should be continued for at least 7 days before tapering, assuming that there is no recurrence of signs of sepsis and shock (grade B).

Hydrocortisone should be tapered and not stopped abruptly. The hydrocortisone dose should be reduced every two to three days by 50%, unless there is clinical deterioration, which would require an increase of hydrocortisone dose (grade B).

At this time it is not recommended that fludrocortisone should be added to hydrocortisone and is considered optional (grade B).

There should be some concern about as yet undiscovered harmful effects of hydrocortisone exposure occurring subsequent to its widespread use in patients with septic shock (grade D).

SAMENVATTING

Bijnierschorsinsufficiëntie is een frequent gestelde en belangrijke diagnose bij de ernstig zieke patiënt, met name in het geval van septisch shock, waarbij de resultaten van diverse studies met matig-gedoseerde corticosteroid behandeling (200-300 mg hydrocortison per dag) aanleiding geven tot optimisme.

In deze richtlijn wordt de pathofysiologie van bijnierschorsinsufficiëntie of beter gezegd "critical illness-related corticosteroid insufficiency" (CIRCI), de diagnostiek en een behandelingsvoorstel, opgesteld aan de hand van literatuuronderzoek, besproken. Concluderend zijn er bij patiënten met septische shock die behandeld werden met matig-gedoseerde corticosteroid therapie gunstige effecten op de hemodynamiek ('shock reversal') en op overleving, hoewel minder eenduidig, gevonden. De diagnostiek van bijnierschorsinsufficiëntie/CIRCI is echter niet eenduidig. Een random cortisol bepaling heeft een beperkte waarde. Een ACTH test kan mogelijk nut hebben bij de predictie van uitkomst en het voorspellen van het effect van hydrocortison-therapie bij patiënten met septische shock. Het is echter nog onduidelijk of het onthouden van matige-dosis corticosteroid therapie aan patiënten met klinische verdenking op CIRCI en een 'normale' reactie op de ACTH test gerechtvaardigd is.

INLEIDING

Behandeling met corticosteroïden bij patiënten met sepsis, opgenomen op de Intensive Care (IC), maakt al een aantal jaren een 'revival' door [1-5]. Recente studies over matig-gedoseerde corticosteroïd behandeling van sepsis patiënten (200-300 mg hydrocortison per dag) geven aanleiding tot optimisme [6-10]. Dit is geheel in tegenstelling tot de vroegere hoog-gedoseerde corticosteroïd studies (bijv. 30 mg/kg methylprednisolon per 6 uur gedurende 24 uur), die een toename in complicaties en hieraan gekoppeld een hogere mortaliteit lieten zien [11].

In deze richtlijn wordt bijnierschorsinsufficiëntie oftewel "critical illness-related corticosteroid insufficiency" (CIRCI) bij patiënten met septische shock, de diagnostiek en een behandelingsvoorstel besproken, aan de hand van een evaluatie van de gepubliceerde 'randomised controlled trials' (RCT's) en recente meta-analyses. In dit artikel zal in verband met de eenduidigheid de nieuwe term CIRCI gebruikt worden, tenzij er een studie besproken wordt waarbij expliciet nog de term bijnier(schors)insufficiëntie wordt gehanteerd.

Andere (potentiële) indicaties voor corticosteroïd behandeling op de IC zoals *absolute* bijnierschorsinsufficiëntie, ARDS, afwennen van de beademing, pneumonie, brandwonden, post-cardio chirurgie en leverfalen (hepato-adrenaal syndroom) komen in deze richtlijn niet uitgebreid aan de orde.

METHODE

Wij voerden een systematische zoekopdracht in de Medline database (1893-2008) uit met als trefwoorden: "shock", "sepsis", "septic shock", "corticosteroids", "steroids", "RCT", "critical illness-related corticosteroid insufficiency". Alle geschikt bevonden artikelen werden gewaardeerd volgens de NVIC richtlijn 'Literatuur waardering en aanbevelingen' (www.nvic.nl; zie ook bijlage).

BIJNIERSCHORSINSUFFICIENTIE EN CIRCI

(Relatieve) bijnierschorsinsufficiëntie is een concept of syndroom dat gekenmerkt wordt door snelle klinische en hemodynamische verbetering van catecholamine-afhankelijke intensive care patiënten (met name in het geval van septische shock) na behandeling met 200-300 mg hydrocortison per dag [4, 8, 9, 13]. Tevens wordt hierbij vaak het criterium van een onvoldoende of vlakke cortisol respons tijdens de ACTH test gebruikt (waarbij overigens verschillend gedefinieerde grenswaarden worden gebruikt). Vele reviews en editorials zijn

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

inmiddels verschenen over dit belangrijke onderwerp [3, 14-17]. Hieruit zijn echter weinig definitieve conclusies te trekken.

Recent zijn door een internationale Taskforce belangrijke consensus statements opgesteld over de diagnostiek en behandeling van bijnierinsufficiëntie bij ernstig zieke patiënten [3]. Een van de aanbevelingen is het verlaten van de terminologie relatieve en absolute bijnierinsufficiëntie in de context van ernstige ziekte, waarbij wordt aanbevolen om disfunctie van de hypothalame-hypofyse-bijnier-(HHB) as tijdens ernstige ziekte te omschrijven met een nieuwe term: CIRCI [3, 18].

Over de pathofysiologie van CIRCI is nog weinig opgehelderd [3, 4, 14, 19-21]. De mechanismen die tot disfunctie van de HHB-as tijdens ernstige ziekte kunnen leiden zijn complex en slecht begrepen. Er kan sprake zijn van een verlaagde productie van CRH, ACTH of cortisol, danwel receptordisfunctie. Een deel van de patiënten heeft structurele schade van de HHB-as, waarbij te denken valt aan infarcering/necrose of bloeding van de bijnier. Bijnierbloedingen zijn beschreven na stomp buiktrauma, abdominale chirurgie, heparine-geïnduceerde thrombopenie, antifosfolipiden syndroom, HIV infecties, tuberculose en gedissemineerde fungale infecties, maar in het bijzonder bij sepsis en diffuus intravasale stolling [21, 22]. Langdurig corticosteroid gebruik kan bijdragen tot secundaire bijnierinsufficiëntie [2, 20]. Veelal is er echter een reversibele disfunctie van de HHB-as waarbij de belangrijkste mechanismen kunnen worden onderverdeeld in anatomisch (bloeding/infarct), interactie van medicatie met synthese of metabolisme (bv etomidaat, ketoconazol), genetische factoren (Toll-like receptor polymorfismen), inflammatie (cytokines, corticostatines, verhoogde expressie iNOS, neuronale apoptosis) of weefselresistentie voor cortisol. Er lijkt derhalve met name sprake te zijn van een 'systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance' [23, 24]. Hierbij zijn meerdere mechanismen operationeel zoals een verminderd aantal en affiniteit van de glucocorticoid receptor (GR), verhoogde expressie van de beta-isoform, verlaagde nucleus translocatie, verlaagde histon acetylering, en een verhoogde omzetting van cortisol naar inactief cortison [25-30].

Etomidaat kan, zelfs na eenmalige toediening, langdurige (tot 72 uur) remming geven bij de bijnierschors, via inhibitie van 11 β -hydroxylase, het enzym dat betrokken is bij de laatste stap in de cortisol synthese (omzetting 11 β -deoxycortisol naar cortisol) [31-34]. Dit heeft er toe geleid dat sommige auteurs etomidaat in de ban hebben gedaan en termen hebben gebruikt als 'farmacologische adrenalectomie' [35, 36]. Echter, prospectief gerandomiseerde studies ontbreken en een effect van etomidaat op de mortaliteit bij patiënten met sepsis is niet onomstotelijk aangetoond en derhalve controversieel [32, 37].

In theorie zou de kans op het ontstaan van CIRCI het grootst zijn bij langdurig ernstig zieke patiënten [38]. Gebleken is echter dat cortisol spiegels bij langdurige ziekte in het algemeen normaal tot hoog blijven, zelfs onafhankelijk van de vrij lage ACTH spiegels [38, 39] Figuur 1

*Corticosteroïden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

laat cortisol spiegels zien in meer dan 600 IC patiënten, waarbij duidelijk is, dat cortisol spiegels in het algemeen normaal tot verhoogd zijn

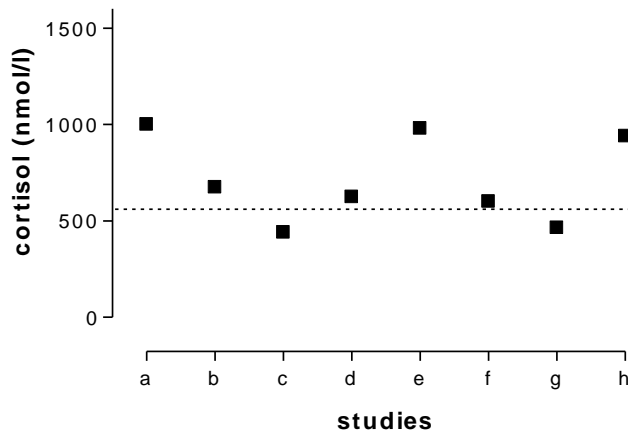


Fig 1 De gemiddelde (niet-gestimuleerde) cortisol spiegels in 8 studies (a-h) bij 616 intensive care patiënten.

- a. 40 septische shock patiënten op een interne ICU [41].
- b. 54 post-operatieve patiënten na AAA [42].
- c. 20 septische shock patiënten op een multidisciplinaire ICU [43].
- d. 32 septische shock patiënten [44].
- e. 70 intensive care patiënten [45].
- f. 159 intensive care patiënten, > 7 dagen ICU-opname [46].
- g. 52 chirurgische ICU patiënten.
- h. 189 septische shock patiënten [47].

Stippellijn. de maximale (niet-gestimuleerde) cortisol spiegel in gezonde personen.

Er is dus weinig reden om aan te nemen dat de bijnierschors niet werkt bij acuut of langdurig ernstig zieke patiënten; er is dus ook geen sprake van absolute bijnierschorsinsufficiëntie, dat een geheel ander ziektebeeld is en zelden voorkomt bij IC patiënten [48].

Toch zijn er aanwijzingen, gezien de klinische verbetering tijdens matige-dosis corticosteroid therapie, dat er een relatief tekort lijkt te zijn aan corticosteroïden: de bijnierschors kan de toegenomen behoefte blijkbaar niet aan; vandaar de (vroegere) term 'relatieve bijnierschorsinsufficiëntie'. De meest gangbare definitie hiervan is: 'snelle klinische en hemodynamische verbetering van catecholamine-afhankelijkheid, ondanks adequate volume resuscitatie, intensive care patiënten, na behandeling met 200-300 mg hydrocortison per dag'. Het toedienen van de bovengenoemde dosering hydrocortison resulteert in cortisol concentraties die hoger zijn dan 3000 nmol/l ofwel 3-6 keer zo hoog als spontane spiegels

gemeten tijdens sepsis [13, 49]. Er zijn verschillende hypothesen, waarom dergelijke hoge concentraties een positief effect zouden hebben: 1. metabool (vergroting van energie en substraat aanbod aan de cel), 2. cardiovasculair (verbetering van de relatieve ongevoeligheid van de adrenerge receptoren in de vaatwand tijdens sepsis, verlaging van de NO productie), 3. anti-inflammatoire en immuno-suppressieve effecten (bescherming tegen cascade van celactivatie en uitstorting van onder andere pro-inflammatoire cytokines) [49].

CIRCI wordt gedefinieerd als onvoldoende corticosteroid activiteit in verhouding tot de ernst van ziekte [3, 50]. CIRCI kan ontstaan door suppressie op elk niveau van de HHB-as waarbij een inadequate cortisol afgifte ontstaat of door weefsel resistentie voor corticosteroiden (analoog aan type 2 diabetes) of door ACTH resistentie [18]. CIRCI wordt gekenmerkt door een relatieve corticosteroid deficiëntie en een opvallende pro-inflammatoire respons. CIRCI is een potentieel reversibel (cytokine-gemedieerd) alsook dynamisch proces, waarbij CIRCI reeds aanwezig kan zijn bij opname doch ook kan ontstaan gedurende de IC opname.

CORTICOSTEROID THERAPIE TIJDENS SEPSIS/SEPTISCHE SHOCK

In 1974 verscheen een review waarin Weitzman en Berger 32 studies over corticosteroid therapie bij ernstige bacteriële infecties analyseerden (waarvan 12 bij patiënten met septische shock) [51]. Zij concludeerden dat de slechte kwaliteit van de studies geen conclusies over de rol van corticosteroiden bij sepsis/septische shock toeliet. In de tachtiger jaren verschenen 4 goed uitgevoerde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studies, waarvan de conclusie was dat *hoog gedoseerde* corticosteroiden (> 1000 mg methylprednisolon) bij septische shock niet werkzaam en wellicht zelfs schadelijk waren [11, 52, 53]. Twee meta-analyses uit 1995 kwamen onafhankelijk van elkaar tot dezelfde conclusie, waarmee de discussie over dit onderwerp afgerond leek [54, 55].

Na een aantal niet gecontroleerde studies met laag-gedoseerde corticosteroiden begin jaren negentig [56, 57], verschenen meerdere kleinere en twee grote gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies bij catecholamine-afhankelijke patiënten met sepsis of septische shock (tabel 1) [6-8, 9, 13, 58-61].

**Corticosteroïden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010**

Tabel 1. Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies met matig-gedoseerde corticosteroïden bij sepsis/septische shock

Studie	Aantal patiënten	Dosering steroiden	Shock reversal	Mortaliteit (28 d)	Niveau
Bollaert 1998 [6]	41	100 mg HC 3 dd/5 dgn hierna afbouwen in 6 dgn	HC 68% vs plac. 21%, p<0.01 ²	HC 32% vs plac. 63% p<0.05 OR 0.27 (0.07-0.99)	II
Briegel 1999 [7]	40	100 mg HC bolus, daarna 300 mg/dag gedurende > 6 dgn	HC 2 dgn vs plac. 7 dgn, p<0.01	HC 15% vs plac. 20% NS OR 0.71 (0.14-3.66)	II
Chawla 1999 [10]	44	100 mg HC 3dd/ 3 dgn hierna afbouwen in 4 dgn	HC 70% vs plac.43%, NS ²	HC 26% vs plac. 48% NS OR 0.39 (0.11-1.38)	II
Yildiz 2002 [58]	40	7.5 mg prednisolon/10 dgn	Geen eindpunt	P 40% vs plac. 56% NS	II
Annane 2002 [9]	299	50 mg HC 4 dd/FC 50 µg dd gedurende 7 dgn	HC 7 dgn vs plac. 9 dgn, p=0.01	HC/FC 55% vs plac. 61%. p=0.09, NS ¹ OR 0.76 (0.46-1.2)	I
Confalonieri (2005)[63]	46	200 mg bolus HC, 10mg/uur gedurende 7 dagen	Geen eindpunt	OR 0.06 (0-1.09)	II
Oppert (2005)[13]	45	100mg bolus HC, 0.18mg/kg/u gedurende	Time to cessation: HC 53 vs plac 120 u	OR 0.69 (0.2-2.4)	II
Cicarelli (2007)[61]	29	Dexa 0.2 mg/kg iedere 36 uur gedurende 4.5 dagen	50% afname in NE behoefte	OR 0.25 (0.05-1.29)	II
Kaufman (2008)[59]	30	Bolus 100 mg HC, 10 mg/u	NE van 1.5 to 0.8 mg/u; p < 0.001	Geen eindpunt	II
Sprung (2008) [8]	499	50 mg HC 4dd gedurende 11dagen	HC 80% vs plac 74% ³ NS	HC 34% vs plac. 31.5% NS OR 1.12 (0.77-1.63)	I

HC: hydrocortison, FC: fludrocortison, P: prednisolon. dgn:dagen, NE: norepineprine, OR Odds Ratio (95% betrouwbaarheidsinterval),

¹ all patients; ² shock reversal na 7 dagen; ³ wel snellere shock reversal in HC groep (p<0.001)

Door Bollaert et al. werd een RCT verricht waarbij patiënten met septische shock, die 48 uur na de diagnose nog vasopressor afhankelijk waren, gerandomiseerd werden voor hydrocortison of placebo [6]. Eindpunt van de studie was “shock reversal”, gedefinieerd als een stabiele systolische RR > 90 mmHg zonder vasopressoren of vloeistof resuscitatie gedurende 24 uur en een lactaat < 2 mmol/l. In de hydrocortison groep werd een grotere mate van shock reversal gevonden. De 28 dagen mortaliteit in de hydrocortison groep was significant lager dan in de placebo groep. In deze studie werd hydrocortison therapie gestart

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

na gemiddeld 6 dagen. Een opvallende bevinding was, dat er geen verschil was in shock reversal en overleving tussen 'responders' en 'non-responders' (stijging cortisol < 165 nmol/l) van de ACTH-test, welke verricht werd bij alle patiënten. (Niveau II).

In een RCT verricht door Briegel werden patiënten met vasopressor afhankelijke septische shock binnen 72 uur gerandomiseerd voor hydrocortison of placebo gedurende minimaal 6 dagen [7]. In de hydrocortison groep werd wederom een snellere 'shock reversal' gezien, evenals een trend naar vroeger herstel van orgaanfunctie. Verschil in mortaliteit tussen beide groepen werd niet waargenomen. (Niveau II).

Ook Yildiz et al. vonden in een RCT bij sepsis patiënten geen significant verschil in mortaliteit (steroïd 40% vs placebo 60%); tevens kon geen verband met basale of gestimuleerde cortisol spiegels worden aangetoond [58]. (Niveau II).

In een grote RCT waarin het effect van matig-gedoseerde corticosteroiden bij vroege septische shock werd onderzocht, werden 299 patiënten tot 8 uur na het stellen van de diagnose gerandomiseerd voor hydrocortison intraveneus en fludrocortison oraal versus placebo [9]. Voor de groep *als geheel* werd een effect op 'shock reversal' aangetoond, en tevens een effect op de (hoge) ziekenhuismortaliteit. Nadere analyse van 'responders' (ongestoorde bijnierschorsfunctie gedefinieerd als toename cortisol >250 nmol/l na stimulatie met ACTH) en 'non-responders' (relatieve bijnierschors-insufficiëntie gedefinieerd als toename cortisol < 250 nmol/l) liet de volgende resultaten zien: corticosteroid behandeling in de nonresponders gaf een significante verbetering van de (hoge) ziekenhuis mortaliteit: 72% (placebo) vs 61% (hydrocortison) (OR 0.53 (0.29-0.96); p=0.04), terwijl corticosteroid therapie in de responders geen effect had op de mortaliteit (Niveau I).

De 'Cochrane Library' heeft in 2004 een meta-analyse gepubliceerd, waarin 15 trials (vanaf 1955, tevens met studies met hoge dosis corticosteroiden) naar het effect van corticosteroiden op mortaliteit bij patiënten met ernstige sepsis en septische shock worden beoordeeld [65]. De conclusie luidt dat corticosteroid behandeling (alle trials tezamen) de 28 dagen en ziekenhuis mortaliteit niet beïnvloedt.

Echter, in een subgroup analyse naar het effect van meerdaagse behandeling met matig-gedoseerde corticosteroiden (\leq 300 mg hydrocortison) includeren zij, behalve de hierboven besproken studies, ook een studie van Chawla uit 1999 bij 44 patiënten, die tot nu toe alleen als abstract gepubliceerd is [10]. Op grond van de samengevoegde data van in totaal 5 trials met in totaal 465 patiënten wordt vervolgens geconcludeerd, dat deze behandeling een gunstig effect heeft op de 28 daagse mortaliteit (RR 0.80, 95% CI 0.67-0.95), alsmede de IC en ziekenhuis mortaliteit. (Niveau I). Dit is opmerkelijk, omdat voor alle studies afzonderlijk, inclusief de Annane trial, deze conclusie niet getrokken kon worden (zie boven). De Annane-trial telt zwaar mee in deze meta-analyse (70%), zodat de auteurs het gebruik van corticosteroiden slechts aanbevelen in het geval van absolute bijnierschorsinsufficiëntie

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

(random cortisol < 414 nmol/l) of relatieve bijnierschorsinsufficiëntie (cortisol respons < 250 nmol/l) [66]. In dezelfde meta-analyse is ook naar het risico op bijwerkingen van behandeling met lage doseringen hydrocortison (neuromusculaire complicaties, gastro-intestinale bloedingen, superinfecties, hyperglycemie) gekeken. Dit risico blijkt -behalve een voorbijgaande hypernatriemie gemeld in 1 studie [9], waarschijnlijk op basis van het mineralocorticoïde effect – verrassenderwijs niet significant verhoogd.

In 2004 verscheen tevens een tweede belangrijke meta-analyse inzake corticosteroiden en sepsis [68]. Nu werden 13 trials geanalyseerd en de 5 post-1997 RCTs tonen een gunstig effect op overleving (relative benefit 1.23 [1.01-1.50], $p=0.036$) en shock reversal (relative benefit 1.71 [1.29-2.26], $p<0.001$). (Niveau I) Deze RCTs kenmerken zich door een toediening van corticosteroiden later in beloop van sepsis, langduriger en in lagere meer fysiologische (minder immunosuppressieve) doseringen. De relatie tussen de (cumulatieve) steroid dosis en overleving blijkt lineair te zijn, met een overlevingsvoordeel bij lagere doseringen. In deze meta-analyse wordt geen verband gevonden (in 4 RCTs) tussen bijnierfunctie en de effecten van corticosteroiden, casu quo het blijkt niet zo te zijn dat de patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie (op grond van een subnormale respons na ACTH) de groep is die baat heeft bij corticosteroiden in termen van mortaliteit en shock reversal zoals de Cochrane meta-analyse en de Annane trial suggereren [66, 68]. Zelfs de Annane trial apart gewogen geeft geen verschil tussen responders en nonresponders indien een andere statistische benadering wordt gekozen gebaseerd op event ratio's. Dit weerspiegelt de kritiek die inmiddels is geuit op de Annane trial, waarin etomidat frequent werd toegediend, hetgeen de interpretatie van deze studie naar bijnierfunctie en corticosteroid therapie belemmert, alsmede de kritiek op de statistische analyse (time to event).

In 2008 is de lang verwachte CORTICUS trial gepubliceerd [8]. In deze grootste RCT tot op heden werden 499 patiënten gerandomiseerd en er werd geen overlevingsvoordeel in de hydrocortisongroep gevonden (28-daagse sterfte HC 34.3% versus 31.5% placebo, NS). Ook bij de nonresponders was geen verschil in sterfte waarneembaar (HC 39.2% vs placebo 36.1%, NS). (Niveau I). Het aantal patiënten waarbij shock reversal werd gevonden verschilde eveneens niet tussen de groepen, hoewel de duur tot het bereiken van shock reversal beduidend korter was in de hydrocortison groep (overall en bij responders) ($P<0.001$). Kanttekening hierbij is dat CORTICUS onvoldoende gepowerd is, 800 patiënten zouden feitelijk zijn nodig geweest. Er waren meer episoden van nieuwe infectie (niet significant) en septische shock (rebound inflammatie ?) in de hydrocortison groep. Deze 'negatieve' studie contrasteert met de bevindingen van de landmark trial van Annane. Echter, opvallende verschillen zijn aan te wijzen: het time-window was 72 uur (CORTICUS) in vergelijking met 8 uur, de patiënten uit de Annane studie waren beduidend zieker (placebo sterfte 61% versus 31.5% in CORTICUS) en voldeden aan een strengere definitie van

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

refractaire shock. In CORTICUS werden met name niet-electieve post-operatieve patiënten geïncludeerd (slechts 35% was 'medical') waarbij een opvallende trage inclusiesnelheid opvalt in een tijdperk waarin hydrocortison-therapie reeds standaard behandeling bij patiënten met septische shock. Kortom, hier lijkt duidelijk sprake te zijn van selectie-bias waarbij patiënten zijn geïncludeerd waarvan de artsen al niet geloofden dat zij baat zouden hebben bij hydrocortison (gebrek aan klinische equipoise).

De Surviving Sepsis Campaign (2004 en 2008) adviseert bijvoorbeeld om hydrocortison-therapie te starten in patiënten met septische shock waarbij de bloeddruk matig reageert op vloeistof resuscitatie en vasopressie [1].

Een beknopte meta-analyse van de Taskforce, waarbij nu 6 RCTs werden geïncludeerd toont een voordeel van matig-gedoseerde hydrocortison therapie ten aanzien van shock reversal op dag 7 bij patiënten met septische shock (OR 1.39 [1.24-1.55])[3]. Het effect op 28-daagse sterfte toont geen significant voordeel (OR 0.92 [0.79-1.06]). Echter, de variabiliteit in studie grootte en corticosteroid doseringen beperken de interpretatie van deze meta-analyse. (derhalve Niveau II)

Minneci heeft in 2009 zijn steroid-meta-analyse geactualiseerd (7 nieuwe RCTs sinds 2004) en concludeert in de trials met een matige dosis corticosteroiden gedurende een langere duur een consistent effect op shock reversal [n=7 trials; OR 1.66 (1.25-2.2)] en heterogeen gunstig effect op mortaliteit [n=12; OR 0.64 (0.45-0.930)], met name bij de sepsis patiënten met een hoog-risico op overlijden [69]. (Niveau II).

Ook Annane et al. heeft recent een nieuwe meta-analyse verricht naar de effecten van corticosteroiden op 28-daagse mortaliteit bij patiënten met ernstige sepsis/septische shock (20 trials, inclusief 7 hoge-dosis trials) en secundair naar de effecten van dosis en duur op de uitkomst [70]. (Niveau I) De analyse van alle RCTs (n=17) laat geen duidelijk effect op overleving zien (RR 0.84 [0.71-1.00], p=0.05). Subgroep-analyse naar de trials met een matige-dosis corticosteroiden gedurende langere duur (n=12) laat wel een positief effect op uitkomst zien (RR 0.84 [0.72-0.97], p=0.02), evenals gunstige effecten op shock reversal (op dag 7 en 28), opnameduur, zonder nadelige effecten ten aanzien van maag-darmbloedingen, superinfecties en neuromusculaire zwakte). Wel was het risico op hyperglycemie en hypernatremie verhoogd. Meta-regressie analyse bevestigt de positieve interactie van dosis en duur van de corticosteroiden en overlevingsvoordeel. Uiteindelijk wordt de bewijsvoering als matig robuust geïnterpreteerd, en de aanbeveling gedaan dat corticosteroiden alleen gegeven dienen te worden aan patiënten met een vasopressor-afhankelijke septische shock met een matige-dosis (200-300mg) en gedurende tenminste 100 uur.

De hydrocortison dosis dient dus hoog genoeg te zijn om de proinflammatoire respons te downreguleren zonder immuun paralyse te veroorzaken en de wondgenezing te verstoren.

Gezien het behandelingprotocol uit de Annane en CORTICUS trial lijkt de optimale dosering hydrocortison vermoedelijk 4dd50 mg te zijn of een bolus van 100mg gevolgd door 10 mg/uur [8, 9, 65]. De optimale behandelingsduur is onduidelijk en zou feitelijk moeten afhangen van de duur van CIRCI en de mate van systemische inflammatie [72]. Uit voornoemde studies kan men echter een minimale behandelingsduur van 7 dagen destilleren, waarna de dosering langzaam dient te worden afgebouwd (iedere 2-3 dagen in kleine stappen). Indien men de hydrocortison abrupt stopt is er grote kans op rebound-inflammatie met tekenen van recidief shock [49, 73]. Overigens zijn er geen gecontroleerde studies voorhanden die hydrocortison therapie vergelijken qua gefixeerde duur [6, 8, 9] versus klinisch geleid [7, 13] of abrupt staken [9, 58] versus taperen [49]. In een recente meta-analyse kan overigens geen aanbeveling worden gedaan omtrent het abrupt staken dan wel geleidelijk afbouwen, het bewijs was insufficiënt [70].

DE PLAATS VAN CORTISOL BEPALINGEN EN DE SYNACTHEN TEST BIJ SEPSIS EN SEPTISCHE SHOCK

Er is veel discussie over de waarde van diagnostische testen, zoals de ACTH test, bij het stellen van de diagnose [3, 47, 76]. De biochemische criteria voor *absolute* bijnierschorsinsufficiëntie zijn vrij helder, waarbij de 250 µg ACTH stimulatie test een centrale rol heeft [77]. Echter, de prevalentie van *absolute* bijnierschorsinsufficiëntie bij ernstig zieke patiënten is laag (2-3%)[48, 78].

De symptomatologie van *CIRCI* bij de ernstig zieke patiënt is weinig specifiek: onverklaarde circulatoire instabiliteit waarvoor vasopressie ondanks adequate vochtresuscitatie, een discrepantie tussen de geanticiperde ernst van de ziekte en feitelijke toestand van de patiënt, en onverklaarde hoge koorts.

Laboratoriumafwijkingen worden zelden waargenomen bij CIRCI (uitgezonderd mogelijk eosinofilie), onder meer door de diverse interventies op de IC [79]. Een basale cortisol spiegel is weinig informatief. Er blijkt een duidelijke spreiding te bestaan van cortisol concentraties bij ernstig zieke patiënten [80], vaak verhoogd (figuur 1), vooral bij patiënten met sepsis of septische shock, soms echter ook verlaagd [43, 81]. Daarbij is de relatie van de cortisol spiegel bij ernstig zieke patiënten met overleving niet bepaald eenduidig [80], hoewel de meeste studies laten zien dat serum cortisol een onafhankelijke uitkomst voorspeller is [45, 83, 84].

Verder bestaat er veel controverse over welke cortisol concentratie een adequate respons op stress reflecteert en welke dosering ACTH (1 µg vs 250 µg) de meest fysiologische stimulatie geeft [2, 85-87]. In dit kader wordt vaak een cortisol concentratie van minimaal 500-550 nmol/l genoemd, hetgeen grotendeels gebaseerd lijkt op de stress response na 250 µg

ACTH. Echter, de cortisol respons na insuline-geïnduceerde hypoglycemie (insuline tolerantie test-ITT) zal vaak leiden tot hogere cortisol concentraties zelfs tot boven de 700 nmol/l [2]. Ook de peri-operatieve cortisol respons, zeker na grote ingrepen, vertoont vaak piek concentraties boven de 700 nmol/l. Kortom, ernstige endogene stress leidt tot hogere cortisol spiegels dan exogene ACTH stimulatie. Marik et al. menen derhalve dat een willekeurige cortisol concentratie (stress spiegel) bij ernstig zieke patiënten groter dan 700 nmol/l dient te zijn en als zodanig een adequate cortisol respons bij ernstige ziekte impliceert en derhalve als diagnostische test gebruikt kan worden [2] (niveau IV).

Traditioneel bezien wordt de integriteit van de HHB-as geëvalueerd met behulp van de klassieke (250 µg) ACTH stimulatie test. De diagnose (absolute of totale of primaire) bijnierschorsinsufficiëntie wordt gesteld indien de post-stimulatie cortisol waarde na 30 of 60 minuten < 500 nmol/l is of de stijging < 250 nmol/l [88]. Deze biochemische criteria zijn echter vastgesteld op basis van de respons op ACTH bij gezonde controle personen. Vijftig procent van gezonde vrijwilligers heeft een delta respons van < 250 nmol/l. De ACTH test is matig reproduceerbaar en de variabiliteit van plasma cortisol is groot. De sensitiviteit (heterofiele antilichamen, cortisol precursors), specificiteit en de performance van de cortisol assays zijn niet uniform.

Recente literatuur inzake de rationale om naar vrij cortisol te kijken in plaats van naar totaal cortisol (zoals in vrijwel alle beschikbare RCTs) plaatst ook de diagnostiek van CIRCI in een ander daglicht [89-91]. Vrij cortisol is immers het actieve hormoon en aangezien de bindende eiwitten van cortisol sterk verlaagd zijn tijdens ernstige ziekte kan het zo zijn dat het vrije cortisol bepalend is voor de juiste evaluatie van de hormonale status van de hypofyse-bijnieras. Hamrahian et al. vonden dat tijdens een laag-eiwit status (laag albumine en CBG) evaluatie van de bijnierfunctie aan de hand van totaal cortisol misleidend was indien de klassieke cut-off waarden werden gebruikt: 40% van de bestudeerde IC patiënten hadden laag-normale cortisol waarden, terwijl feitelijk het vrije cortisol verhoogd was [90]. De vrij cortisol bepaling (equilibrium dialyse) is echter complex, tijdrovend en niet routinematig beschikbaar.

De lage (fysiologische) dosis (1µg) ACTH test zou meer sensitief en specifiek zijn voor de diagnose primaire en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie [92]. De waarde van deze test is bij de ernstig zieke patiënt nog niet goed onderzocht [79, 93] (niveau V). In vergelijking met de cortisol respons op hypotensie (volgens Marik et al. de gouden standaard test voor het diagnosticeren van CIRCI) heeft de lage dosis ACTH test slechts een gevoeligheid van 69% en dient wellicht te worden gebruikt bij patiënten waarbij het stress niveau heel laag is [2, 93, 94]. Overigens zijn er problemen met verdunning en de frequente sampling. Bij patiënten met septische shock bleken 50% van de hoge-dosis responders geen respons te vertonen in de

lage-dosis test, waarbij gesuggereerd werd dat het hier een subgroep met een slechtere uitkomst zou betreffen [94].

Eosinofilie wordt als waarschuwingssignaal voor absolute bijnierschorsinsufficiëntie gezien. Bij CIRCI ontbreekt vooralsnog het bewijs voor eosinofilie als functionele bioassay [79] (niveau III).

Ondanks voornoemde beperkingen heeft de standaard ACTH test brede ingang gevonden in de diagnostiek van CIRCI op de IC. Dit is vooral terug te voeren op het werk van Annane waarbij een delta < 250 nmol/l geassocieerd was met een slechte uitkomst [47] en de Franse hydrocortison/fludrocortison studie waarin evident survival benefit werd gevonden nonresponders en septische shock [12]. Deze cut-off van delta < 250 nmol na ACTH en een baseline waarde < 270 nmol/l bleken overigens de beste voorspellers van bijnierinsufficiëntie te zijn, wanneer deze werd vergeleken met een referentie test te weten een metyrapone test is de beste studie op dit gebied [95]. Overigens had in deze groep sepsis patiënten maar liefst 60% bijnierinsufficiëntie (CIRCI).

De eerder genoemde Taskforce geeft als aanbeveling bij de diagnostiek van CIRCI: delta cortisol < 250 nmol na ACTH stimulatie of een random totaal cortisol < 270 nmol/l (Grade 2B= zwak, matige kwaliteit bewijs)[3]. De recente richtlijnen van de Surviving Sepsis Campaign (2008) adviseren de ACTH test niet te gebruiken om de steroid therapie te sturen (Grade 2B)[1].

Gezien bovenstaande overwegingen, het ontbreken van een eenvoudige referentie test, gebrek aan consensus betreffende biochemische criteria, en de beperkingen van de klassiek diagnostische testen in de setting van ernstige ziekte kunnen wij slechts persoonlijk getinte overwegingen geven inzake de diagnostiek van CIRCI (niveau V).

1. Een random cortisol concentratie heeft beperkte waarde: indien zeer laag (< 50 nmol/l) suggestief voor *absoluut* bijnierschorsfalen.
2. De ACTH-test is van belang bij de diagnose absolute bijnierschorsinsufficiëntie, hetgeen zelden voorkomt op de IC. De ACTH test (met name de cortisol respons) heeft een sterk predictieve waarde bij patiënten met sepsis. De ACTH-test lijkt weinig nut te hebben bij het voorspellen van het effect van hydrocortison-therapie, zoals aannemelijk gemaakt in de Annane studie [9].

CIRCI is een klinische diagnose gekenmerkt door een versterkte proinflammatoire respons. In de toekomst zal de focus gericht dienen te worden op klinische kenmerken, dynamische testen van de HPA-as, proinflammatoire markers (IL-6, IL-8, PLA2, etc), evaluatie glucocorticoid resistentie en genetic profiling.

CONCLUSIE

De behandeling van ernstige sepsis en septische shock is nog immer een controversieel onderwerp, gezien de conflicterende RTCs, meta-analyses en sterk wisselende aanbevelingen. Er zijn evident gunstige effecten van matig-gedoseerde corticosteroïd therapie op de hemodynamiek ('shock reversal') bij patiënten met septische shock gevonden in alle besproken studies.

Er zijn geen eenduidige positieve effecten op overleving: 1 niveau II studie [6] liet wel een effect zien, twee niveau II studies niet [7, 58]; 1 niveau I studie liet effect op (de hoge) mortaliteit zien in de gehele onderzochte groep alsook in de groep van nonresponders op de ACTH test (overigens het primaire eindpunt van de studie)[9], de andere niveau 1 studie (CORTICUS) liet geen voordeel zien van hydrocortison [8].

In twee meta-analyses uit 2004 (niveau II) over corticosteroïd therapie bij patiënten met ernstige sepsis en septische shock worden gunstige effecten aangetoond op zowel 'shock reversal' alsmede mortaliteit [65, 68]. Het betreft dan behandeling met matige doses hydrocortison (≤ 300 mg/dag), gedurende minstens 5 dagen, al dan niet gevolgd door een afbouwschema. In de Cochrane meta-analyse [65] wordt een relatie gevonden tussen benefit van therapie met corticosteroïden en CIRCI (nonresponders na ACTH test) in de Minneci meta-analyse echter niet [68]. Een recente meta-analyse inclusief de CORTICUS trial laat echter weer geen overlevingsvoordeel zien in de hydrocortison groep [3]. In een subgroep-analyse in de Cochrane-database wordt wel een survival benefit gevonden indien langdurig (>100 uur) een matige-dosis corticosteroïden wordt gegeven [70].

Inmiddels zijn tientallen reviews en editorials over bijnierschorsinsufficiëntie danwel CIRCI verschenen, waarbij opvalt dat de adviezen niet eenduidig zijn [3, 4, 14, 18-20, 50, 98, 99]. Aangezien CIRCI per definitie kan optreden tijdens ernstige sepsis en septische shock (naast ARDS, pancreatitis, leverfalen, etc) komen deze patiënten in aanmerking voor behandeling met matige-doses corticosteroïden, waarbij momenteel de ACTH test niet bepalend dient te zijn in welke groep patiënten voordeel van therapie met corticosteroïden te verwachten is.

AANBEVELINGEN VOOR BEHANDELING EN DIAGNOSTIEK VAN CIRCI

1. Behandeling met matige dosis corticosteroïden (200-300 mg hydrocortison/dag) is geïndiceerd bij septische shock patiënten die onvoldoende reageren op vasopressie en vloeistofresuscitatie, gezien het te verwachten gunstige effect op de hemodynamiek ('shock reversal') (niveau A).
2. Het effect van matige dosis corticosteroïd therapie op de mortaliteit van deze patiëntengroep is minder eenduidig, waarbij de 2 grootste RCTs elkaar tegenspreken, doch waarbij de CORTICUS studie ernstige tekortkomingen heeft (niveau B).
3. De hydrocortison therapie dient voldoende lang (7-11 dagen) te worden gegeven (niveau B) en dient langzaam te worden afgebouwd indien stabilisatie is opgetreden (afbouwen vasopressie)(niveau B).
4. Het bepalen van een (random) cortisol spiegel heeft zeer beperkte waarde: indien laag (< 50 nmol/l) suggestief voor primaire bijnierschorsinsufficiëntie (niveau B).
5. Een cortisol respons > 250 nmol/l of een piek-waarde > 500 nmol maakt een primaire bijnierschorsinsufficiëntie onwaarschijnlijk (niveau C)
6. Bij basale waarden < 270 nmol/ en een delta cortisol van <250 nmol/l en een beeld van refractaire hypotensie is CIRCI aannemelijk (niveau E).
7. Het bepalen van gestimuleerde cortisol spiegels (ACTH test) draagt mogelijk bij tot het voorspellen van het resultaat van de behandeling (niveau E). Echter, er is geen bewijs dat het onthouden van matige-dosis corticosteroïd therapie aan patiënten met een 'normale' reactie op de ACTH-test gerechtvaardigd is.
8. Hyperglycemie, infecties of maag-darm bloedingen komen niet significant vaker voor tijdens corticosteroïd therapie (niveau A). Hypernatriemie kan optreden als bijwerking bij mineralocorticoiden (niveau B).
9. Etomidaat kan, zelfs na eenmalige toediening, leiden tot acute langdurige (72 uur) suppressie van de bijnierschors, en het gebruik van etomidaat dient bij IC patiënten vermeden te worden (niveau D).

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

SCHEMA MATIGE-DOSIS CORTICOSTEROID THERAPIE BIJ PATIENTEN MET VASOPRESSOR-AFHANKELIJKE SEPSIS NA ADEQUATE VLOEISTOF RESUSCITATIE [6, 7, 9] (Niveau E).

Hydrocortison 50 mg 4 dd i.v. gedurende minstens 7 dagen	200 mg	dag 1-7
Hierna: 50 mg 3 dd i.v. gedurende 2-3 dagen	150 mg	dag 8-10
Hierna 25 mg 3 dd iv gedurende 2-3 dagen	75 mg	dag 11-13
Hierna 25 mg 2dd iv gedurende 2-3 dagen	50 mg	dag 14-17
Vervolgens stop.		

Schema volledig uitvoeren indien positief effect op de hemodynamiek optreedt binnen 24-48 uur of ander klinisch evalueerbaar effect. Bij uitblijven van een positief effect overwegen de hydrocortison toediening te staken.

ALTERNATIEF SCHEMA (Niveau E)

Hydrocortison 100/ mg bolus gevolgd door infusie met 10 mg/uur gedurende minstens 7 dagen

Hierna: iedere 2-3 dagen 50% reductie van de dosering, tenzij klinische verslechtering

Dag 1-7	10 mg/uur	240 mg/dag	50 mg prednison equivalent
Dag 8-10	5 mg/uur	120 mg/dag	25 mg
Dag 11-13	2.5 mg/uur	60 mg/dag	12.5 mg
Dag 14-17	1.25 mg/uur	30 mg/dag	6.5 mg

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010*

BIJLAGE

Beoordeling	Aangetoond in	Voor de patiëntenzorg
A	Tenminste 2 niveau I onderzoeken	Patiënt heeft baat bij therapie
B	1 niveau I onderzoek	Patiënt heeft misschien baat bij therapie, verslechtering niet uitgesloten
C	Alleen niveau II onderzoek	Geen bewezen voordeel voor de patiënt
D	Tenminste 1 niveau II onderzoek	Geen aanbeveling
E	Niveau IV en V bewijs	Geen aanbeveling
Niveau bewijs		
Studie opzet		
I	Groot PRCT met heldere eindpunten PRCT bij juiste patiëntengroep, dubbelblind en objectieve criteria Meta-analysis with low risk of error (Type II error)	
II	Klein PRCT onzekere resultaten PRCT niet dubbelblind en/of objectieve criteria Meta-analysis with high risk of error (Type II error)	
III	Niet gerandomiseerd wel gecontroleerde studies	
	IIIA	Niet gerandomiseerd studies wel bij de juiste patiëntengroep
	IIIB	PRCT bij niet de juiste patiëntengroep
IV	Niet gerandomiseerde studies, studies met een historische controle groep, expert opinion	
V	Case series, ongecontroleerd onderzoek, expert opinion	

PRCT= Prospective Randomized Controlled Trial)

*Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en sepsische shock
versie januari 2010*

REFERENTIES

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
2. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002;122:1784-96.
3. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
4. Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:513-31.
5. Annane D. Resurrection of steroids for sepsis resuscitation. *Minerva Anesthesiol* 2002;68:127-31.
6. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
7. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
8. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
9. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
10. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock., 27 Edn.
11. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
13. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
14. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
15. Annane D. Cortisol replacement for severe sepsis and septic shock: what should I do? *Crit Care* 2002;6:190-1.
16. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. *JAMA* 2002;288:886-7.
17. Goodman S, Sprung CL. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: corticosteroids should be used to treat septic shock. *Crit Care* 2002;6:381-3.
18. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-93.
19. Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:363-9.
20. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
21. Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care* 2004;8:243-52.
22. Vella A, Nippoldt TB, Morris JC, III. Adrenal hemorrhage: a 25-year experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2001;76:161-8.

***Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en sepsische shock
versie januari 2010***

23. Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:24-53.
24. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008;34:61-9.
25. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:321-38.
26. Liu LY, Sun B, Tian Y, Lu BZ, Wang J. Changes of pulmonary glucocorticoid receptor and phospholipase A2 in sheep with acute lung injury after high dose endotoxin infusion. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:878-81.
27. Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1100-8.
28. Venkatesh B, Cohen J, Hickman I, et al. Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2007;33:1746-53.
29. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001;193:585-93.
30. Arnalich F, Garcia-Palmero E, Lopez J, et al. Predictive value of nuclear factor kappaB activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis. *Infect Immun* 2000;68:1942-5.
31. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999;54:861-7.
32. Mohammad Z, Afessa B, Finkelman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate. *Crit Care* 2006;10:R105.
33. Vinclair M, Broux C, Faure P, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714-9.
34. Jackson WL, Jr. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal. *Chest* 2005;127:1031-8.
35. Bloomfield R, Noble DW. Etomidate, pharmacological adrenalectomy and the critically ill: a matter of vital importance. *Crit Care* 2006;10:161.
36. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! *Intensive Care Med* 2005;31:325-6.
37. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007;35:1012-8.
38. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:309-19.
39. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1238-42.
41. Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1995;123:962-3.
42. Braams R, Koppeschaar HP, van de Pavoordt HD, van Vroonhoven TJ. Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta. *Intensive Care Med* 1998;24:124-7.

***Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en sepsische shock
versie januari 2010***

43. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996;22:894-9.
44. Rothwell PM, Udawadia ZF, Jackson EA, Lawler PJ. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:589-90.
45. Journey TH, Cockrell JL, Jr., Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987;92:292-5.
46. Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992;18:93-6.
47. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
48. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
49. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
50. Marik PE. The diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill patient: does it really matter? *Crit Care* 2006;10:176.
51. Weitzman S, Berger S. Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med* 1974;81:36-42.
52. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984;311:1137-43.
53. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:62-8.
54. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
55. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
56. Schneider AJ, Voerman HJ. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991;17:436-7.
57. Briegel J, Forst H, Hellinger H, Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991;338:507-8.
58. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002;6:251-9.
59. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med* 2008;34:344-9.
61. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007;125:237-41.
63. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
65. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480.
66. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002243.

***Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010***

68. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
69. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:308-18.
70. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301:2362-75.
72. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995;107:1062-73.
73. Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83:37-48.
76. Annane D, Fan E, Herridge MS. Pro-con debate: steroid use in ACTH non-responsive septic shock patients with high baseline cortisol levels. *Crit Care* 2006;10:210.
77. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
78. Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Diagnosis and treatment of relative adrenal insufficiency: confusing but at a higher level? *J Crit Care* 2006;21:77-8.
79. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999;353:1675-6.
80. Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Critical Care Medicine* 1998;26:627-30.
81. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:489-95.
83. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:223-7.
84. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
85. Dickstein G, Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotropin testing: indications and shortcomings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:244-9.
86. Dickstein G. High-dose and low-dose cosyntropin stimulation tests for diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004;140:312-3.
87. Annane D. Low-dose adrenocorticotropin hormone test is not ready for routine adrenal function testing in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:2688-9.
88. Streeten DH. What test for hypothalamic-pituitary-adrenocortical insufficiency? *Lancet* 1999;354:179-80.
89. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27:1584-91.
90. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
91. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:105-14.
92. Beishuizen A, van Lijf JH, Lekkerkerker JF, Vermes I. The low dose (1 microg) ACTH stimulation test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neth J Med* 2000;56:91-9.
93. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-5.

***Corticosteroiden in de behandeling van ernstige sepsis en septische shock
versie januari 2010***

94. Siraux V, De BD, Yalavatti G, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med* 2005;33:2479-86.
95. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1319-26.
98. Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. The relative adrenal insufficiency syndrome revisited: which patients will benefit from low-dose steroids? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:456-60.
99. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency: an identifiable entity in nonseptic critically ill patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:732-9.