

STEROIDINDUCERET BINYREINSUFFICIENS HOS BØRN CANCER: RETNINGSLINIER FOR SUBSTITUTIONSBEHANDLING

Udarbejdet marts 2012 af Steen Rosthøj, Peder Skov Wehner og Pernille Wendtland Edslev.

Revideret september 2018 af Steen Rosthøj, Bodil Elise Thorhauge Als-Nielsen, Michael Thude Callesen og Torben Stamm Mikkelsen.

Gennemgået og godkendt på DAPHO Nyborg Symposium april 2023.

INDHOLD

- (1) Resume af anbefalinger
- (2) Baggrund med referencer
- (3) Udtrapning af steroid efter induktionsbehandling
- (4) Udtrapning af steroid efter intensifikation
- (5) Reinduktioner
- (6) Håndtering af børn med retableret binyrefunktion.
- (7) Håndtering af børn med partiel binyreinsufficiens.
- (8) Håndtering af børn med svær binyreinsufficiens.
- (9) Anbefalinger vedrørende ACTH stimulationstest
- (10) Anbefalinger vedrørende enkeltstående kortisol-målinger.

(1) Resume af anbefalinger

Børn med ALL/lymfoblastær lymfom (LBL) får induktionsbehandling med prednisolon i 4 uger eller med dexametason i 4 uger, fulgt af nedtrapning over 9 dage. I intensifikationsfaser gives dexametason i første og tredje uge, fulgt af aftrapning. Man må påregne, at der efter disse faser er steroidinduceret binyreinsufficiens i 2-3 uger, undertiden - især efter dexametason - længere. Efter reinduktioner med 5 dages dexametason kan man regne med, at funktionen retableres i løbet af få dage.

Denne vejledning beskriver en strategi for substitutionsbehandling med hydrokortison for at beskytte børnene, som jævnligt udsættes for stressepisoder (hyppigst febrile episoder), mod problemer forårsaget af binyreinsufficiens. Der er ved udarbejdelsen lagt vægt på, at håndteringen skal være enkel og praktisk, og nogle af de beskrevne forslag afviger derfor fra gængs børneendokrinologisk praksis.

Efter induktion og intensifikation substitueres børnene med hydrokortison i 3 uger, i første uge med fuld substitutionsdosis 9 mg/m²/d, i anden uge 6 mg/m²/d, i tredje 3 mg/m²/d. Formålet med den gradvise nedtrapning er at stimulere binyrerne til at "vågne op"; ved brat ophør med fuld substitutionsdosis vil stimulationstest ofte vise dårligt respons (substitutionen har vedligeholdt suppressionen). Man kan vælge langsommere nedtrapning, f.eks. over 6 uger, for at øge chancen for retablering af binyrefunktionen. Døgndosis deles på tre doser som reduceres trinvis under nedtrapning; nogle afdelinger vælger for nemheds skyld at seponere først aftendosis, derefter middagsdosis og til sidste morgendosis (hvilket muligvis yderligere kan stimulere binyrerne). Efter 2-3 dages pause foretages stimulationstest for at undersøge, om funktionen er retableret.

Stimulationstest foretages med Synacthen 250 µg i.v. med måling af kortisol før, efter 30 og efter 60 minutter. På nogle afdelinger justeres dosis for mindre børn, se afdelingsinstruks. Respons bedømmes på peakværdi; stigning >500 nmol/L betragtes som normal. Ved lavere peakværdi kan forskellen mellem peakværdi og 0-værdi tages i betragtning: en stigning på mere end 200 nmol/L betragtes konventionelt som partielt respons.

Ud fra testens peakværdi inddeles børnene i **tre grupper**, hvor substitution stoppes, gives ved stress eller genoptages. Nedenstående cut-off værdier mellem de tre grupper er vejledende. (NB Nogle laboratorier har indført ny målemetode hvor 420 nmol/L = 500 nmol/L efter den gamle).

- Normal funktion (peak-værdi >500 nmol/L): substitution stoppes.

- Let eller moderat nedsat funktion (peak-værdi 300-500 nmol/L): Seponer substitution, men giv stressdosis hydrokortison 30 mg/m²/d i perioder med stress (feber). Mål evt. kortisolværdi ved stressepisoder for at bedømme om stressrespons er adækvat. Vær opmærksom på, om der er uspecifikke insufficienssymptomer til dagligt. Gentag Synachtentest efter 2-3 måneder mhp om respons er normaliseret så stresssubstitution kan ophøre.
- Svært nedsat funktion (peakværdi <300 nmol/L): Genoptagsubstitution med hydrokortison i fuld dosis (8-10 mg/m²/d). Undgå overdosering som kan vedligeholde suppression og give overvægt og Cushing-præg. Øg dosis ved stressepisoder. Gentag stimulationstest med 2-3 måneders interval efter nedtrapning som ovenfor anført.

Den her beskrevne strategi kan anvendes til andre børn med **andre onkologiske sygdomme** (NHL, Hodgkin lymfom, CNS-tumor) som får højdosis steroid i længere perioder (prednison 60 mg/m² i mere end fire uger, dexametason 6 mg/m² i mere end 7 dage).

(2) Baggrund

Børn med ALL/LBL behandles med højdosis glukokortikoid. I induktionsfasen gives prednison 4 uger eller dexametason i 4 uger, i intensifikationsfaser gives dexametason i to uger med en uges pause, og i vedligeholdelsesfasen gives 5-dages dexametason-kure.

Højdosis steroidbehandling inducerer binyreinsufficiens. Dexametason er mere supprimerende end prednison. Selv efter korte kure er binyrefunktionen supprimeret i nogle dage efter behandlingen. Efter behandling i flere uger vil funktionen være supprimeret i længere tid. Normal funktion genvindes hos de fleste (ca. 80%) inden to uger, men i nogle tilfælde først efter et par måneder, og i enkelte tilfælde kan suppressionen vare endnu længere [1,2,5,6,8].

I perioden med insufficient binyrefunktion kan der være uspecifikke symptomer: febrilia, træthed, muskelsmerter, ledsmerter, dårlig appetit, mavesmerter. Symptomerne er svære at skelne fra withdrawal-symptomer, som er hyppige efter steroidbehandling [7]. Ved stress – infektioner, kirurgi, traumer – er binyre-respons utilstrækkeligt, hvilket dels øger risiko for komplikationer, dels kan føre til regulær krise med hypoglykæmi og hypotension.

Det er derfor vigtigt at forsøge at påvise tilstedeværelsen af dårlig binyrefunktion og at give adækvat substitutionsbehandling til de børn, som har behov for det. Nedenstående retningslinier bygger på gennemgang af

foreliggende litteratur. Referencer er anført kronologisk herunder:

1. Felner EI, Thompson MT, Ratliff AF, et al. Time course of recovery of adrenal function in children treated for leukemia. *J Pediatr* 2000;137:21-24
2. Kuperman H, Damiani D, Chrousos GP, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with leukemia before and after 6 weeks of high-dose glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2993-96
3. Petersen KB, Muller J, Rasmussen M, et al. Impaired adrenal function after glucocorticoid therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:110-14.
4. Mahachoklertwattana P, Vilaiyuk S, Hongeng S, et al. Suppression of adrenal function in children with acute lymphoblastic leukemia following induction therapy with corticosteroid and other cytotoxic agents. *J Pediatr* 2004;144:736-40.
5. Cunha CF, Silva IN, Finch FL. Early adrenocortical recovery after glucocorticoid therapy in children with leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2797-2802
6. Rix M, Birkebaek NH, Rosthøj S, et al. Clinical impact of corticosteroid-induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a prospective observational study using the low-dose adrenocorticotropin test. *J Pediatr* 2005;147:645-50
7. Saracco P, Bertorello N, Farinasso L, et al. Steroid withdrawal syndrome during steroid tapering in childhood acute lymphoblastic leukemia: a controlled study comparing prednisone versus dexamethasone in induction phase. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:141-44
8. Einaudi S, Bertorello N, Masera N, et al. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:537-41
9. Vestergaard TR, Juul A, Lausten-Thomsen U, et al. Duration of adrenal insufficiency during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:6
10. Felner EI. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011

(3) Udtrapning af steroid efter induktionsbehandling.

I induktionsfasen gives dexametason 6 mg/m²/døgn i 4 uger til ALL patienter. LBL patienter gives prednison 60 mg/m² /døgn i 4 uger eller dexametason 10 mg/m²/døgn i 4 uger. Efter nedtrapning af farmakologisk steroidbehandling kan fortsat udtrapning ske med hydrokortison over tre uger, jvf. Felners anbefaling [9].

- Nedtrap prednison eller dexametason over 9 dage, jf. protokol, med halvering af dosis hver tredje dag. Bemærk at steroiddosis i sidste trin af nedtrapningen (prednison 7,5 mg/m²) fortsat er suprafysiologisk (svarer til hydrokortison 30 mg/m²).
- Giv derefter hydrokortison i fysiologisk dosis 9 mg/m²/døgn i første uge, ca. 2/3 dosis i anden uge (6 mg/m²/døgn), ca. 1/3 dosis i tredje uge (3mg/m²/døgn). Døgndosis deles på tre doser med morgendosis som den største. Nedtrapningen kan praktisk ske ved at seponere aftendosis efter første uge, middagsdosis efter anden uge, og til sidst morgendosis. Formålet med den gradvise reduktion er at stimulere reetablering af normal binyrefunktion.
- Vær opmærksom på insufficienssymptomer under nedtrapning og efter seponering af hydrokortison.

Efter seponering af hydrokortison skal det snarest undersøges, om binyrefunktionen er normaliseret:

- Udfør ACTH stimulationstest 2-3 dage efter seponering. I standardtesten undersøges det, om kortisol stiger over 500 nmol/L 30 eller 60 minutter efter i.v. injektion af Synacthen 250 µg.

Indtil normal binyrefunktion er dokumenteret bør der gives steroiddække ved stress:

- Ved infektion (febril neutropeni) eller kirurgiske procedurer under og efter nedtrapning gives hydrokortison i stress-doser 30 mg/m²/døgn for at beskytte mod insufficiens.

(4) Udtrapning af steroid efter intensifikation

I intensifikationsfaser gives højdosis dexametason 10 mg/m² i første og tredje uge, med en pause i anden uge.

- Substituer med hydrokortison 10 mg/m²/døgn i ugen mellem de to behandlingsuger.
- Nedtrap dexametason over 9 dage efter anden behandlingsuge, jvf. protokol.
- Derefter substitueres med hydrokortison, som udtrappes på samme måde som efter induktion.
- Test binyrefunktion efter seponering.
- Ved stress i perioden under og efter seponering gives stress-doser såfremt normal binyrefunktion ikke er påvist.

(5) Reinduktioner

Efter reinduktioner med dexametason 6 mg/m²/døgn i 5 dage er binyrerne supprimerede, men næsten altid kun i få dage. Efterfølgende udtrapning er ikke nødvendig.

- Hvis der er udtalte eller længerevarende withdrawal-symptomer efter en reinduktion bør binyrefunktionen testes, evt. blot med måling af morgen-kortisol.

(6) Håndtering af børn med retableret binyrefunktion

Ved normalt respons på ACTH-testen, defineret som peak-værdi >500 nmol/L, kan barnet fortsætte behandlingsforløbet uden substitution. Det er imidlertid fortsat vigtigt at være opmærksom på, om binyrefunktionen forbliver normal.

- Hvis der er tvivl om binyrefunktionen, f.eks. kort efter en 5-dages dexametason-kur, bør der dækkes ind med hydrokortison i stressdosering indtil episoden er overstået.
- Husk at behandling med fluconazol i høj dosis muligvis kan hæmme kortisol-syntesen. Overvej stress-substitution.

(7) Håndtering af børn med partiel binyreinsufficiens

Ved dårligt respons på ACTH-testen, defineret som peakværdi 300-500 nmol/L, kan barnet ses an uden substitution, men med inddækning under stress-episoder (infektioner, traumer, større procedurer) indtil normal funktion er dokumenteret.

- Giv hydrokortison i stress-dosis 30 mg/m²/d i episodens forløb.
- Mål serum kortisol ved indlæggelse med feber. En stress-værdi >500 nmol/L tyder på binyrefunktionen er blevet normal.
- Mål evt. serum kortisol en morgen forud for en planlagt procedure. Værdien bedømmes som nævnt i afsnit (10).
- Udfør Synacthen-test med passende mellemrum indtil respons er blevet normalt.
- Vær opmærksom på, om der til dagligt er symptomer (ofte uspecifikke) på nedsat binyrefunktion.

(8) Håndtering af børn med svær binyreinsufficiens

Ved meget dårligt respons på ACTH-test efter udtrapning af hydrokortison, defineret som peak-værdi <300 nMol/L, skal substitutionsbehandling med hydrokortison genstartes, ca. 10 mg/m²/døgn delt på tre doser.

- Dosis kan ofte med fordel reduceres til 6-8 mg/m²/døgn. Den normale døgnproduktion af kortisol er 6-10 mg/m², og nogle børn vil være overdoserede med 10 mg/m²/døgn. Dette kan dels medføre en vis grad af steroid-bivirkninger, dels vedligeholde binyresuppressionen.
- Ved interkurrente stress-episoder – infektion, kirurgi, traume – øges til stress-dosering 30 mg/m²/døgn.
- Med to-tre måneders mellemrum forsøges udtrapning af hydrokortison i løbet af to uger (2/3 dosis i første uge, 1/3 dosis i anden, evt. som seponering af aftendosis i første uge og af middagsdosis i anden uge), fulgt af ACTH-stimulationstest 2-3 dage efter seponering.

(9) Anbefalinger vedrørende ACTH stimulationstest.

Standardtest: Udføres efter mindst 12 timers pause med steroidbehandling. Der gives Synacthen 250 µg (1 ml) langsomt i.v.. Kortisol måles før injektion, efter 30 minutter og efter 60 minutter. Normalt respons: peak-værdi >500 nmol/L. Partielt respons: stigning fra basisværdi >200 nmol/L.

- Dosis kan reduceres til mindre børn: 125 µg til børn i alderen 6 mdr – 2 år, eller 250 µg/m² for børn med overflade <1 m², eller ifølge afdelingsinstruks.
- ACTH-dosis er suprafysiologisk, og tilfælde med partiel insufficiens kan muligvis overses.

Lavdosis test: Giv Synacthen 1 µg i.v., mål kortisol før injektion og efter 30 minutter. Værdi >500 nmol/L dokumenterer normal funktion.

- ACTH-dosis svarer til fysiologisk stimulation. Testen er derfor mere sensitiv for partiel binyreinsufficiens.
- Kortisol-respons er korterevarende; måling efter 60 minutter er ikke nødvendig.
- Fortynding af Synacthen (som kommer i ampuller med 250 µg i 1 ml) er upraktisk, besværlig og ikke altid nøjagtig.

NB Vi har besluttet at anvende standardtesten på alle fire afdelinger, af hensyn til sammenlignelighed.

NB Nogle laboratorier har skiftet målemetode, hvor 420 nmol/L svarer til 500 nmol/L efter den tidligere metode.

(10) Anbefalinger vedrørende enkeltstående kortisol-målinger.

Tilfældige målinger: Bortset fra om morgenen ligger serum kortisol som regel lavt. Måling på tilfældige tidspunkter i dagens løb er derfor ikke informativ.

Morgenværdi: Om morgenen mellem kl 8 og 9 er der normalt en morgenpeak mellem 150 og 600 nmol/L. Morgenværdier <100 nmol/L tyder på binyreinsufficiens og prædicerer med god sikkerhed dårligt respons på ACTH [8]. En værdi >500 nmol/L kan tages som udtryk for normalt fungerende binyrer. Værdier på 100-500 nmol/L er usikre.

Stessværdi: I forbindelse med stress, høj feber f.eks., forventes normalt en høj kortisolværdi.

En værdi >500 nmol/L kan tages som udtryk for sufficient stress-respons. Lavere værdier er usikre, og hvis normal funktion ikke er dokumenteret i forvejen må stimulationstest overvejes.