

Diabetes mellitus: Glucocorticosteroïden (systemisch) 14

COPD: chronische obstructieve longziekte
 DM: diabetes mellitus
 DM2: diabetes mellitus type 2
 FBG: fasting blood glucose (nuchtere bloedglucosespiegel)
 PPBG: postprandiale bloedglucosespiegel

Datum literatuursearch: 26-05-2021

CONCLUSIE

Glucocorticosteroïden kunnen de bloedglucosespiegel verhogen. Dit effect is dosisafhankelijk en volgens de vigerende richtlijnen veelal alleen klinisch relevant bij stootkuren met een behandelduur >10 dagen, bij hyperglykemische klachten en bij infecties. De stijging van de bloedglucosespiegel is het meest uitgesproken in de namiddag en avond. Voor het beleid bij gebruik van corticosteroïden bij diabetes mellitus wordt verwezen naar het beleid van NHG (NHG 2018).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Glucocorticosteroïden kunnen de bloedglucosespiegel verhogen door vermindering van de insulinegevoeligheid van de lever en perifere weefsels. Ze remmen de opname van glucose in perifere weefsels en stimuleren gluconeogenese (1). Het effect op de bloedglucosespiegel is dosisafhankelijk (Gurwitz et al. 1994). Ook bij patiënten zonder DM wordt een dosisafhankelijke stijging van de bloedglucosespiegel gezien. De OR voor het optreden van hyperglykemie is 1,8 bij een dosis van 1-7,9 mg prednison. Bij een prednison dosis van 25 mg of hoger stijgt de OR naar 7. Het optreden van diabetes bij gebruik van lage dosis corticosteroïden is laag (2).

Er zijn geen studies gevonden die het effect van langdurig gebruik van corticosteroïden (>10 dagen) op DM onderzochten. In richtlijnen wordt geadviseerd om bij een behandeling met een corticosteroïd(stootkuur) >10 dagen de bloedglucosewaarden in de namiddag te laten bepalen en zo nodig te behandelen. Bij hyperglykemische klachten en/of infecties dienen de bloedglucosespiegels onafhankelijk van de duur of dosering te worden bepaald (NHG 2018 en KNMP 2021). Deze richtlijnen zijn voornamelijk gebaseerd op expert opinion en klinische ervaring (3).

1. Informatorium Medicamentorum. Inleidende tekst Corticosteroïden. Geraadpleegd via KNMP Kennisbank op 18-6-2021.
2. Bijlsma JW et al. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis 2003;62:1033-7.
3. Persoonlijk contact voorzitter Stichting Langerhans (dd 20-09-2021).

VRAAG AAN DE WERKGROEP:

NHG heeft in samenwerking met de Stichting Langerhans beleid bij gebruik van corticosteroïden bij patiënten met diabetes mellitus type 2 opgesteld. Dit beleid is voor een groot deel gebaseerd op klinische expertise en de (beperkte) beschikbare literatuur. Ook de richtlijn van de KNMP verwijst naar het beleid van NHG en Stichting Langerhans. Het voorstel is om aan te sluiten bij deze adviezen, ook in het kader van uniforme advisering in de praktijk.

- Is de werkgroep akkoord met dit voorstel?

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Corticosteroïd
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder diabetes mellitus

O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties
-----------	--

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND (glucocorticoid)

EMBASE: glucocorticoid AND ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj)

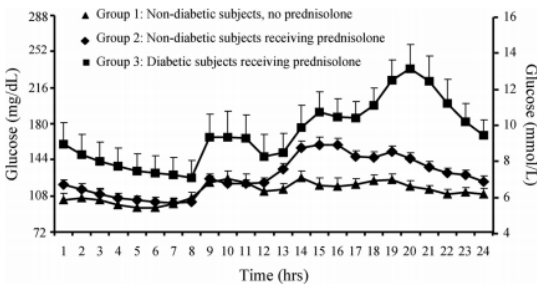
Dit is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004. Eventuele relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

In dit rapport zijn geen artikelen opgenomen die studies beschrijven rondom perioperatief gebruik van corticosteroïden (zoals dexamethason). Dit zijn veelal eenmalige giften of kortdurende behandelingen en de bloedglucosespiegels worden intensief gemonitord.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Popovic M et al. Benefit of adjunct corticosteroids for community-acquired pneumonia in diabetic patients. Diabetologia 2016;59:2552-2560 RCT	Score 4 n = 66	Resultaten - Dit is een cohortanalyse van een multicenter RCT. In deze analyse is de invloed van diabetes en hyperglykemie op het effect van corticosteroïden bij community-acquired pneumonie (CAP) onderzocht. Er werden 4 cohorten gedefinieerd: 1. DM + prednison (n = 66); 2. Non-DM + prednison (n = 296); 3. DM + placebo (n = 72); 4. Non-DM + placebo (n = 292). - Patiënten werden behandeld met prednison 50 mg 1dd gedurende 7 dagen of placebo. Hyperglykemie werd gedefinieerd als een nuchtere glucosespiegel >7,0 mmol/l of postprandiaal >11,0 mmol/l. - De gemiddelde glucosespiegel was hoger bij DM+prednison ($10,6 \pm 2,5$ mmol/l) dan bij DM+placebo ($8,8 \pm 2,1$ mmol/l; $p < 0,001$). Ook de variabiliteit was groter bij DM+prednison ($p < 0,001$). Verder had 88% van de patiënten een episode van hyperglykemie in DM+prednison, t.o.v. 72% in DM+placebo ($p = 0,022$). De insulinebehoefte verschilde niet tussen beide groepen. Wel startten 34 patiënten in DM+prednison en 32 patiënten in DM+placebo met insuline tijdens opname ($p = 0,16$). Na 30 dagen gebruikten hiervan slechts nog 4 patiënten in DM+prednison de insuline. - De gemiddelde glucosespiegel was hoger bij non-DM+prednison ($7,6 \pm 1,6$ mmol/l) dan bij non-DM+placebo ($6,4 \pm 1,0$ mmol/l; $p < 0,001$). Ook de variabiliteit was groter bij non-DM+prednison ($p < 0,001$). Verder had 52,1% van de patiënten een episode

		van hyperglykemie in non-DM+prednison, t.o.v. 19,4% in non-DM+placebo ($p < 0,001$). De insulinebehoefte in non-DM+prednison was groter dan in de placebogroep. Opmerkingen auteurs - De auteurs achtten de kans op progressie van DM onwaarschijnlijk, vanwege de korte duur van de prednisonbehandeling. Opmerkingen KNMP - De groep DM+prednison en non-DM+prednison zijn niet statistisch met elkaar vergeleken.
Refuerzo JS et al. Continuous glucose monitoring in diabetic women following antenatal corticosteroid therapy: a pilot study. Am J Perinatol 2012;29:335-338 Prospectieve cohortstudie	Score 3 N = 6	Resultaten - In deze prospectieve cohortstudie werd het effect van betamethason op de bloedglucosespiegel van zwangere vrouwen met DM+insuline ($n = 6$) en zonder DM ($n = 3$) vergeleken. Patiënten ontvingen betamethason op $t = 0$ en $t = 24$ uur. Per tijdvak van 4 uur werd een mediane glucosespiegel bepaald. In de 4 uur voorafgaand aan de eerste betamethasontoediening werd een baseline bepaald. Een stijging van 15% t.o.v. baseline werd als klinisch relevant gezien. - Bij beide groepen werd een stijging $>15\%$ gezien op $t = 20, 44$ en 68 uur. De stijging was groter bij DM dan bij non-DM, maar dit verschil was niet significant. Bij DM was de stijging 33-48% t.o.v. baseline, bij non-DM 16-33%. De maximale mediane bloedglucosewaarde was 200 mg/dL [87-370] voor DM en 166 mg/dL [132-170], $p = 0,44$. - Bij DM was er een stijging in insuline van 17,2% bij 24-48 uur t.o.v. 0-24 uur. De stijging na 48-72 uur was 10.3% t.o.v. 0-24 uur. Opmerkingen auteurs - Korte periodes van hyperglykemie vinden plaats na toediening van corticosteroïden. Deze zijn meer uitgesproken bij DM. Opmerkingen KNMP - Er is geen dosering, toedieningsweg of tijdstip van toediening voor betamethason beschreven. - In figuur is voor DM ook een lichte stijging te zien op $t = 12, 36$ en 56 uur.
Younes M et al. Systemic effects of epidural and	Score 3	Resultaten

intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. Joint Bone Spine 2007;74(472-476) Prospectieve cohortstudie	N = 12	• In deze prospectieve cohortstudie werd het effect van cortivazol (5,625 mg iedere 3 dagen; totaal 3 injecties) vergeleken tussen patiënten met DM2 (n = 12) en zonder DM (n = 17). Bij 18 patiënten werd cortivazol epiduraal toegediend (4 DM en 14 non-DM) en bij 11 patiënten intra-articulair in de schouder (8 DM en 3 non-DM). • Nuchtere (FBG) en postprandiale bloedglucosespiegels (PPBG) werden bepaald op baseline en 1, 7 en 21 dagen na de 3^e injectie. DM-patiënten met een FBG >10 mmol/l bij aanvang, kregen intensievere DM-behandeling. De behandeling werd gedurende de studie verder niet aangepast. • Baseline FBG was 8,9±1,8 mmol/l voor DM en 5,4±0,7 mmol/l voor non-DM en nam in beide groepen niet significant toe op t = 1, 7 of 21 dagen. • Baseline PPBG was 9,4±3,3 mmol/l voor DM en steeg significant naar 14,2±5,5 mmol/l op t = 1 dag en naar 13,9±4,8 mmol op t = 7 dagen (p <0,05). Na 21 dagen verschild PPBG niet van baseline. Voor non-DM steeg PPBG van 6,2±1,7 op baseline naar 7,2±3,0 op t = 1 dag (p <0,05). Na 7 en 21 dagen was er geen verschil met baseline. • PPBG na epidurale toediening steeg van 6,4 mmol/l naar 7,9 mmol/l op t = 1 dag (p <0,05), maar verschild op t = 7 en 21 dagen niet van baseline. Na intra-articulaire toediening was PPBG 9,3 mmol/l op baseline, 13,6 mmol/l op t = 1 dag en 12,4 mmol/l op t = 7 dagen (p <0,05). Na 21 dagen was er geen verschil met baseline. Opmerkingen auteurs • Na toediening van cortivazol stijgt PPBG, maar niet FBG. Deze stijging hield langer aan in DM en na intra-articulaire toediening. Dit laatste kan vertekend zijn doordat er meer DM-patiënten in de groep met intra-articulaire toediening zaten dan in de epidurale groep. Opmerkingen KNMP • Cortivazol 5,625 mg komt overeen met prednison 85 mg.
Burt MG et al. Continuous monitoring of circadian	Score 3	Resultaten

glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. Endocrinol Metab 2011;96:1789-1796 Cross-sectioneel onderzoek	N = 7	- In dit cross-sectioneel onderzoek zijn 3 groepen patiënten opgenomen, waarbij een continue glucosemeting plaatsvond: - groep 1: COPD-patiënten zonder DM, niet behandeld met corticosteroïden (n = 13) - groep 2: COPD-patiënten zonder DM, behandeld met prednisolon (30,3±6,4 mg/dag) voor COPD-exacerbatie (n = 40) - groep 3: COPD-patiënten met DM, behandeld met prednisolon (25,7±8,8 mg/d) voor COPD-exacerbatie (n = 7) - In groep 3 had 100% een glucosespiegel ≥11,1 mmol/l, voor groep 2 was dit 53% en voor groep 1 8% (p <0,05 groep 3 t.o.v. groep 1). In de 24-uursmeting, was de bloedglucosespiegel van groep 3 21,5% van de tijd >10 mmol/l. Voor groep 2 en 1 was dit resp. 8,5% en 1,8%.  Opmerkingen auteurs - De corticosteroïd-geïnduceerde hyperglykemie vindt vooral in de middag en avond plaats, en niet in de nacht en ochtend. Behandeling moet hierop worden aangepast om nachtelijke hypoglykemie te voorkomen. Opmerkingen KNMP - Er is niet beschreven of er bloedglucoseverlagende middelen zijn gestart of gewijzigd.
Akin-Takmaz S et al. Evaluation of the effects of intraarticular glucocorticoid injections on blood glucose levels in diabetes mellitus and nondiabetes mellitus patients with adhesive capsulitis of the shoulder. Niger J Clin Pract. 2021;24(2):277-281 Retrospectieve cohortstudie	Score 3 N = 38	Resultaten - In deze retrospectieve cohortstudie werd het effect van intra-articulair triamcinolon (40 mg) op nuchter bloedglucose (FBG) vergeleken tussen patiënten met DM (n = 38) en patiënten zonder DM (n = 40). Triamcinolon werd toegediend in de schouder. FBG werd bepaald na 1, 7, 15 en 21 dagen. - FBG was bij aanvang van de studie hoger voor DM dan voor non-DM (126,3±7,6 mg/dL vs. 100,0±10,3 mg/dL; p< 0,01). Hetzelfde gold voor HbA1c (6,5±0,3% vs.

		5,6±0,2%; p <0,01). Er was geen verschil in leeftijd, geslacht of BMI tussen de groepen. • Voor beide groepen was er een significante stijging in FBG t.o.v. baseline op dag 1 en 7 (p <0,01). Dit verschil was er niet langer op dag 15. De stijging in FBG op dag 1 was significant groter voor DM dan voor non-DM (p = 0,013), maar niet meer op dag 7 (p = 0,07). • Er was geen verschil in FBG tussen DM met insuline en DM zonder insuline. Verder werd bij geen van de patiënten de behandeling met bloedglucoseverlagers aangepast. Opmerkingen auteurs • Intra-articulaire glucocorticosteroïden zijn veilig in goed ingestelde DM-patiënten. De glucosespiegels dienen tot 15 dagen na injectie gemonitord te worden. Opmerkingen KNMP • In het artikel worden weinig ruwe data weergegeven, veelal uitkomsten van statistische toetsen. Uit figuur 2 valt af te leiden dat de maximale gemiddelde stijging in FBG bij DM ong. 15 mg/dL was. • Er is alleen gekeken naar FBG. Uit andere onderzoeken blijkt juist dat de glucosespiegel in de middag en avond het meest stijgt na toediening van glucocorticosteroïden.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn nog een aantal studies opgenomen waarin werd gekeken naar patiënten met diabetes mellitus die werden behandeld met glucocorticosteroïden. Deze groep werd vergeleken met patiënten met diabetes mellitus die geen corticosteroïden ontvingen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Waterbrook AL et al. Blood glucose levels after local musculoskeletal steroid injections in patients with diabetes mellitus: a clinical review. Sports Health 2017;9(4):372-374 Review	Resultaten • In deze klinische review is het effect van lokale corticosteroïdinjecties op bloedglucosespiegels van DM-patiënten beschreven. Er werden 10 prospectieve studies geïnccludeerd, van 6-40 patiënten. Slechts 2 van de studies includeerden patiënten zonder DM. Verder waren er 5 studies met allen DM2, 3 studies met DM1 en DM2 en 2 studies waarbij het type DM niet werd gespecificeerd. • DM was veelal goed onder controle, met gemiddelde HbA1c-waardes ≤7,0% in 8 studies. • Alle studies rapporteerden significante, voorbijgaande stijgingen in bloedglucose. Gemiddeld werd een stijging van 125-320 mg/dL gezien, met pieken tot 518 mg/dL. Meestal werd de piek binnen 1-5 dagen gezien. De bloedglucosespiegel normaliseerde binnen 1-10 dagen.

	Opmerkingen auteurs - Lokale corticosteroïdinjecties zijn waarschijnlijk veilig in patiënten met goed gecontroleerde DM. Wel vindt er een voorbijgaande stijging van de bloedglucosespiegel plaats. - Patiënten met DM1 of HbA1c-waardes >7,0% hebben wellicht een grotere kans op hyperglykemie. Opmerkingen KNMP - Dit is een beschrijvende review, waarbij de resultaten slechts beperkt zijn weergegeven.
Habib G et al. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1C levels among patients with type-2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Respiratory Medicine 2014;108:1641-1646 Case-control studie	Resultaten - In dit onderzoek is de invloed van corticosteroïdbehandeling voor een COPD-exacerbatie op HbA1c onderzocht. Cases (n = 23) waren DM2-patiënten met een COPD-exacerbatie die op de SEH werden opgenomen. Controles (n = 21) waren DM2- en COPD-patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen met een andere reden. - Van de cases werden er 19 aanvankelijk behandeld met i.v. hydrocortison en later met oraal prednison. Bij de overige 4 werd meteen met oraal prednison behandeld. De totale dosis corticosteroïden was 520±302 mg, range 150-1050 mg en gemiddeld duurde de behandeling 18,8±8,3 dagen. - Er was geen verschil tussen HbA1c van de cases en de controles. HbA1c van de cases was 7,7±1,52% bij aanvang en 7,6±1,59% na 3 maanden. Voor de controles was de HbA1c 7,9±1,7% bij aanvang en 7,5±1,28% na 3 maanden. De glucosespiegel was wel significant hoger in de cases (244±96 mg% versus 158±74 mg% voor controles, P = 0,003). Er was geen verschil in intensivering van diabetesmedicatie tussen cases en controles. Opmerkingen auteurs - Bij een exacerbatie van COPD moeten artsen niet terughoudend zijn met corticosteroïden bij patiënten met DM2. Eventuele hyperglykemie dient wel adequaat te worden behandeld.
Chertok Shacham E et al. Glycemic control with a basal-bolus insuline protocol in hospitalized diabetic patients treated with glucocorticoids: a retrospective cohort study. BMC Endocrine Disorders 2018;18:75 Retrospectieve studie	Resultaten - In deze retrospectieve studie werden DM2-patiënten behandeld met corticosteroïden (n = 61) vergeleken met DM2-patiënten die geen corticosteroïd kregen (n = 89). Alle patiënten waren opgenomen op de afdeling interne geneeskunde en hadden een ontstekingsziekte (CRP ≥20). De patiënten werden behandeld met een basaal-bolus insuline-regime. - Het meest gebruikte corticosteroïd was prednison (81%) en de totale dagelijkse dosis was 42,0±29,4 mg prednison(equivalenten). - De bloedglucosespiegel van patiënten met corticosteroïden was hoger dan van de controlepatiënten (12,5±2,7 mmol/l vs. 10,9±2,4 mmol/l; p<0.001). Dit verschil was er niet om 8 en 12 uur, maar wel om 17 en 20 uur. De gemiddelde insulinebehoefte van patiënten met corticosteroïden steeg van 39,3±19,8 eenheden naar 46,8±21,7 eenheden (p = 0,0098). In de controlegroep bleef de insulinebehoefte gelijk. - Slechts 36% van de patiënten met corticosteroïden had adequate DM-controle, t.o.v. 61% van de controlepatiënten (p = 0,003). Opmerkingen auteurs - Corticosteroïd-geïnduceerde hyperglykemie bij DM2 vindt voornamelijk in de namiddag en avond plaats.

	Het gebruikte basaal-bolusregime is ontoereikend voor DM2-patiënten die met corticosteroïden worden behandeld.
Gurwitz JH et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. Arch Intern Med 1994;154:97-101.	Case-controle (n= 11855/11855) bij diabetespatiënten type 1 en 2. Gebruikers van glucocorticosteroïden hadden een RR 2,2 (CI: 1,9-2,6) op hyperglykemie t.o.v. niet-gebruikers. Het risico steeg bij stijging van de hydrocortison dosis: - 1-39 mg: OR: 1,8 - 40-79 mg: OR: 3,0 - 80-119 mg: OR: 5,8 - >120 mg: OR: 10,3.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG. Beleid bij gebruik van corticosteroïden bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (2018).	Meestal worden corticosteroïden in één dosis 's ochtends gegeven. De nuchtere bloedglucosespiegel is vaak normaal en de glucosespiegel stijgt in de loop van de dag, met een piek in de namiddag, tot soms hoger dan 20 mmol/l. 's Nachts daalt de glucosespiegel weer. De glucoseontregeling speelt dus vooral overdag. Injecties met corticosteroïden in een gewricht of slijmbeurs kunnen ook leiden tot een stijging van de glucosewaarden. Dit effect kan drie tot tien dagen aanhouden. Inhalatiecorticosteroïden en sterke dermatologische steroïdpreparaten leiden zelden tot ontregelingen. Bij kortdurende corticosteroïdkuren is behandeling van oplopende glucosewaarden overdag vaak niet nodig. Behandeling is wel geïndiceerd bij hyperglykemische klachten, het optreden van infecties (zoals orale candida, urineweginfecties) en bij corticosteroïdkuren die langer dan tien dagen duren. Het beleid is afhankelijk van de medicatie die de patiënt reeds gebruikt.
KNMP-richtlijn Diabetes (september 2019).	Adviseer gebruikers van orale bloedsuikerverlagende middelen die een stootkuur van systemische glucocorticosteroïden krijgen, om bij hyperglykemische klachten en/of infectie de bloedsuiker in de namiddag te (laten) controleren. Adviseer deze waarde altijd te (laten) bepalen indien de behandeling met corticosteroïden langer dan tien dagen gaat duren (zie 2.3.1 en [41]). Adviseer insulinegebruikers die systemische glucocorticosteroïden krijgen, om altijd contact op te nemen met de zorgverlener die de insuline-instelling regelt en extra bloedsuikers te controleren (zie 2.3.1 en [41]).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Celestone Chronodose 08-02-2021 [†]	4.8 Bijwerkingen Endocriene aandoeningen [...]; verlaagde koolhydraattolerantie, symptomen van latente diabetes mellitus, verhoogde behoefte aan insuline of orale hypoglykemische middelen bij diabetici.
SPC Cortisonacetaat Teva 02-07-2020	Niets vermeld.

SPC Acecort 30-03-2021*	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Het gebruiken van hogere doses hydrocortison dan normaal Extra voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten die voorbeschikt lijken te zijn voor het krijgen van complicaties op grond van: - Diabetes mellitus Glucocorticosteroïden kunnen de insulineresistentie verhogen, de instelling van patiënten met diabetes mellitus dient daarom gecontroleerd te worden. Patiënten met subklinische diabetes mellitus kunnen een klinische diabetes mellitus ontwikkelen. 4.8 Bijwerkingen Endocriene aandoeningen Inductie van glucose-intolerantie of diabetes mellitus.
-------------------------	--

* Vergelijkbare informatie in Depo-Medrol (06-05-2021), Prednisolon Mylan (23-06-2020), Prednison Teva (30-04-2021)

‡ Vergelijkbare informatie in Dexamethason CF oplossing voor injectie (18-11-2020), Fludrace Tablet (17-03-2020), Hydrocortison Activase tablet (23-05-2019), Kenacort A40 (28-01-2021)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021