

Systemische blootstelling aan glucocorticoïden tijdens ic-opname en ontwikkeling van PTSS-symptomen één jaar na ontslag

Thomas G. van Gelder ^{a*}, Arief Lalmohamed ^{ab}, Irene J. van Diem-Zaal ^c, Toine C.G. Egberts ^{ab} en Arjen J.C. Slooter ^d

^a Ziekenhuisapotheek, UMC Utrecht.

^b Divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

^c Intensive Care, Radboudumc, Nijmegen.

^d Intensive Care, UMC Utrecht.

* Correspondentie: t.g.vangelder-2@umcutrecht.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: van Gelder TG, Lalmohamed A, van Diem-Zaal IJ, Egberts ACG, Slooter AJC. Systemische blootstelling aan glucocorticoïden tijdens ic-opname en ontwikkeling van PTSS-symptomen één jaar na ontslag. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2023;8:a1765.

KERNPUNTEN

- Systemische blootstelling aan glucocorticoïden tijdens intensive care (ic)-opname lijkt geen bescherming te bieden tegen het ontwikkelen van posttraumatische stressstoornis (PTSS)-symptomen één jaar na ic-ontslag.
- Systemische blootstelling aan glucocorticoïden tijdens ic-opname lijkt geen bescherming te bieden tegen het ontwikkelen van angst- en/of depressieklachten en geeft geen betere kwaliteit van leven.
- Er lijkt geen dosis-effectrelatie te bestaan tussen de cumulatieve dosis glucocorticoïden tijdens ic-opname en de kans op het ontwikkelen van PTSS-symptomen.

INLEIDING

Voormalig intensive care (ic)-patiënten lopen risico op het ontwikkelen van mentale gezondheidsproblemen zoals posttraumatische stressstoornis (PTSS) en angst- en depressieklachten [1-3]. Het gebruik van glucocorticoïden tijdens ic-opname zou mogelijk het risico op deze problemen kunnen reduceren, door te interfereren met het fysiologisch proces van het ophalen van herinneringen [4-9].

De beschikbare literatuur is tegenstrijdig over het mogelijk beschermende effect van glucocorticoïden [10-13]. Een aantal kleine observationele studies laat een positief effect zien van glucocorticoïdgebruik tijdens ic-opname op de incidentie van PTSS, *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) en het aantal chronische stresssymptomen na ic-ontslag [10-12]. In een recente klinische trial met patiënten die een hartoperatie ondergingen, werd het effect van een (hoge) intra-operatieve dosis van dexamethason onderzocht op PTSS, depressie en HRQoL 1,5 jaar na ic-ontslag [13]. Er werd over de gehele groep geen effect gezien, maar in een subgroup-analyse bleek dat vrouwelijke patiënten baat hadden bij de gift dexamethason, met een significant lager aantal patiënten dat PTSS-symptomen en depressie ontwikkelde [13].

Naast het tegenstrijdige bewijs in de literatuur, hebben vorige studies zich voornamelijk gericht op specifieke subgroepen van voormalig ic-patiënten, zoals patiënten die een hartoperatie hebben ondergaan of met sepsis [10-13]. Hierdoor is het effect van glucocorticoïden op PTSS, angst- en depressieklachten en HRQoL moeilijk te generaliseren naar een grotere en bredere populatie van voormalig ic-patiënten.

Het doel van deze studie is daarom om te onderzoeken of systemische blootstelling aan glucocorticoïden tijdens ic-opname een protectief effect kan hebben op het ontwikkelen van PTSS-symptomen en – secundair – van angst- en/of depressieklachten en de impact op HRQoL.

METHODEN

STUDIEOPZET, SETTING EN POPULATIE

Dit betreft een retrospectief cohortonderzoek van prospectief verzamelde data. Voormalig ic-patiënten die één jaar na ontslag nog in leven waren, werden geïncludeerd als ze 18 jaar of ouder waren (bij ic-opname) en

ABSTRACT

Systemic glucocorticoid use during ICU admission and symptoms of posttraumatic stress disorder in intensive care unit survivors

Background

Intensive Care Unit (ICU) survivors are at risk of developing mental health problems, such as symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD), anxiety and depression. Glucocorticoid use has been proposed to diminish the risk of these problems, but evidence remains conflicting.

Objective

This study investigated the association between systemic glucocorticoid use during ICU admission and the incidence of PTSD symptoms in a large population of ICU survivors. Secondary outcomes included anxiety, depression and health-related quality of life (HRQoL).

Design

This is a single-center, retrospective cohort study with one year follow-up using prospectively collected data.

Methods

Patients alive one year after ICU discharge, aged ≥ 18 years and admitted to the ICU > 48 hours between January 2011 and February 2020 were included. The cumulative glucocorticoid dose during ICU stay was calculated by converting different glucocorticoids to prednisolone equivalents and summing these over the period of ICU admission. PTSD symptoms were measured one year after ICU discharge using the Impact of Event Scale (-Revised). Symptoms of anxiety and depression were measured using the Hospital Anxiety and Depression Scale and HRQoL was measured with the EuroQoL-5D. Results were adjusted for a pre-specified selection of confounders using a propensity score approach.

Results

In total, 1737 subjects were included of whom 690 (40%) were systemically exposed to glucocorticoids. Adjusted logistic regression analysis showed no beneficial effect on developing PTSD symptoms (adjusted odds ratio [OR] 0.99; 95% confidence interval (CI) 0.68-1.45) with glucocorticoid use ($n = 81$; 12%) versus non-use ($n = 106$; 11%). Glucocorticoid use was not associated with a decreased incidence of symptoms of anxiety (adjusted OR 0.89; 95% CI 0.65-1.21), symptoms of depression (adjusted OR 0.81; 95% CI 0.59-1.10) or change in HRQoL (adjusted linear regression: 0.027 increase in utility value; 95% CI -0.003 -0.057).

Conclusion

This study suggests no potential protective effect of systemic exposure to glucocorticoids during ICU admission on the development of PTSD symptoms, nor on symptoms of anxiety and depression or lower HRQoL in ICU survivors.

langer dan 48 uur waren opgenomen op de ic van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) tussen januari 2011 en februari 2020. Patiënten werden geëxcludeerd als ze waren overgeplaatst van een andere ic, als ze waren opgenomen na een hartstilstand of hersentrauma, als ze de vragenlijst die een jaar na opname werd opgestuurd niet hadden teruggestuurd of als ze aangaven de vragenlijst niet in te kunnen of willen vullen. Als een patiënt heropgenomen was, werd alleen de eerste ic-opname meegenomen.

Met ongeveer een vijfde van de voormalige ic-patiënten die PTSS-klachten ontwikkelen [1,14] en negen jaar aan data van ic-patiënten (grootweg 18.000 opnames), werd de populatie als voldoende groot beschouwd om een statistisch significant verschil aan te tonen.

De Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) van het UMCU heeft de studie goedgekeurd en aangegeven dat er geen *informed consent* nodig is (protocolnummers 12/421 en 10/006).

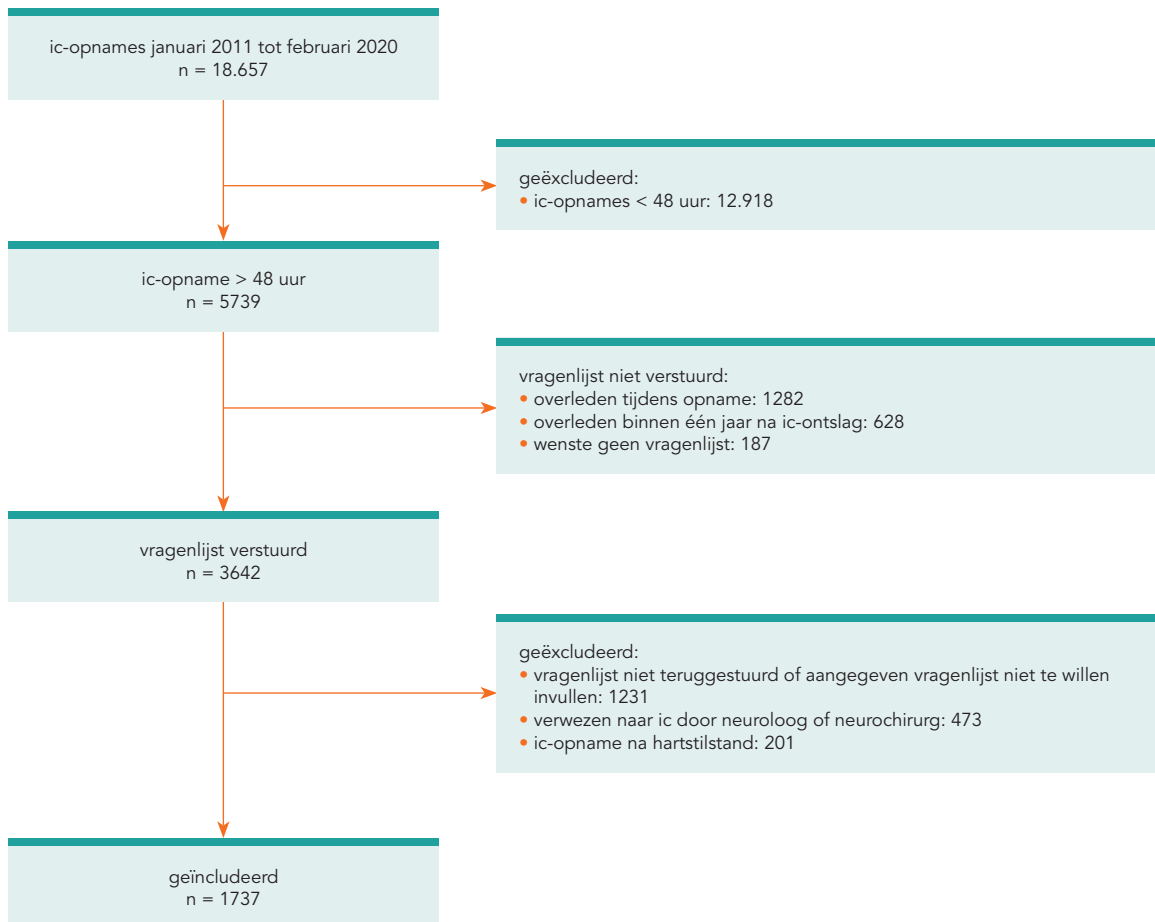
SYSTEMISCHE BLOOTSTELLING AAN GLUCOCORTICOÏDEN

De cumulatieve dosis glucocorticoiden (prednis[ol]on, hydrocortison, dexamethason en methylprednisolon) tijdens ic-opname werd voor iedere patiënt uitgedrukt als intraveneus (IV) prednisolonequivalent (in milligrammen). Hiervoor werden de volgende stappen genomen: eerst werden orale doseringen omgezet naar de equivalente intraveneuze dosering door te corrigeren voor biologische beschikbaarheid; vervolgens werden de intraveneuze doseringen van de verschillende glucocorticoiden omgerekend naar de prednisolonequivalent door te vermenigvuldigen met de juiste activiteitsfactor en tot slot werden alle prednisolonequivalenten per patiënt opgeteld over de gehele ic-opname [15].

PRIMAIRE EN SECUNDAIRE UITKOMSTEN

De primaire uitkomst was het wel of niet hebben van klinisch relevante PTSS-symptomen één jaar na ic-opname, gemeten met de *Impact of Event Scale* (IES) [16,17]. Over de studieperiode zijn twee verschillende versies van de IES gebruikt [16,17]. Bij de originele versie werd een score van ≥ 35 gebruikt als afkapwaarde, bij de *revised* versie (IES-R) een gemiddelde score van $> 1,6$ [18,19]. Secundaire uitkomsten waren het wel of niet hebben van angst- en/of depressieklachten, gemeten met de *Hospital*

FIGUUR 1 STROOMSCHEMA VAN PATIËNTENSELECTIE



Ic: intensive care.

Anxiety and Depression Scale (totaalscore van ≥ 8), en HRQoL gemeten met de EuroQoL-5D (EQ-5D) [20-24].

COVARIATEN

De resultaten werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ic-opnameduur, type opname (medisch, geplande chirurgie of acute chirurgie), verwijzend specialisme, *Simplified Acute Physiology Score second edition* (SAPS II) [25], de *modified Sequential Organ Failure Assessment* (mSOFA)-score [26] op de dag van ic-opname, als ook het verschil tussen de mSOFA-score op de dag van ic-opname en dag 4 van de ic-opname [27], wel of geen kunstma-

tige beademing tijdens ic-opname en de cumulatieve dosis midazolam en propofol tijdens ic-opname. Ook het wel of niet optreden van delirium tijdens ic-opname werd meegenomen als *confounder*, evenals het gebruik van antidepressiva, antipsychotica, angstremmers of gebruik van glucocorticoiden als thuismedicatie.

STATISTISCHE ANALYSE

Met logistische regressie werden *odds ratio's* [OR's] berekend voor het ontwikkelen van PTSS-symptomen en angst- en/of depressieklachten als patiënten waren blootgesteld aan glucocorticoiden. Lineaire regressie

werd gebruikt om een mogelijk verband tussen blootstelling aan glucocorticoiden en HRQoL te berekenen. Door gebruik te maken van *propensity scores* werd gecorrigeerd voor alle mogelijke confounders in het uiteindelijke regressiemodel.

Voor het onderzoeken van een dosis-effectrelatie werden patiënten die waren blootgesteld aan glucocorticoiden gestratificeerd op basis van het 10^e percentiel van de cumulatieve prednisolonequivalent in tien groepen. Voor elke groep werd, in vergelijking met patiënten die niet waren blootgesteld, een OR voor het ontwikkelen van PTSS-symptomen berekend. Deze OR's werden vervolgens geplott en verder geanalyseerd met een 2-knoops lineaire *spline* regressie om te testen of er een niet-lineaire relatie bestond tussen cumulatieve dosis glucocorticoiden en OR.

Alle statistische analyses waren tweezijdig met een significantieniveau van 0,05. Voor het bewerken en analyseren van data werd gebruikgemaakt van R versie 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing, 2020).

RESULTATEN

Figuur 1 laat een stroomschema zien van de patiëntselectie. In totaal werden 1737 patiënten geïncludeerd in de studie waarvan er 690 (40%) waren blootgesteld aan glucocorticoiden tijdens ic-opname (zie tabel 1). Patiënten die waren blootgesteld aan glucocorticoiden waren vaker vrouw, hadden een langere ic-opnameduur, waren vaker opgenomen na acute chirurgie en hadden een hogere SAPS II-score dan patiënten die niet waren blootgesteld aan glucocorticoiden. Van de verwijzend specialismen liet longgeneeskunde het duidelijkste verschil zien (19% van de verwijzingen in de blootgestelde groep versus 3% van de verwijzingen in de niet blootgestelde groep).

Van de gehele studiestudiepopulatie ontwikkelden 187 patiënten (11%) PTSS-symptomen, 313 (18%) angstklachten en 303 (17%) depressieklachten één jaar na ontslag. Logistische regressie liet geen verband zien tussen het ontwikkelen van PTSS-symptomen (gecorrigeerde OR 0,99; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,68-1,45) en blootstelling aan glucocorticoiden (n = 81; 12%) versus geen blootstelling (n = 106; 11%). Glucocorticoidgebruik was ook niet geassocieerd met ontwikkeling van angst (gecorrigeerde OR 0,89; 95%-BI 0,65-1,21) of depressie-

klachten (gecorrigeerde OR 0,81; 95%-BI 0,59-1,10). De lineaire regressieanalyse liet een niet-significante toename van de EQ-5D utiliteitswaarde zien van 0,027 (95%-BI -0,003-0,057) voor patiënten die waren blootgesteld aan glucocorticoiden tijdens ic-opname.

Een 2-knoops lineaire *spline* regressie liet geen duidelijke dosis-effectrelatie zien tussen de cumulatieve dosis glucocorticoiden tijdens ic-opname en de OR voor het ontwikkelen van PTSS-symptomen (figuur 2).

BESCHOUWING

Deze studie heeft het effect van systemische blootstelling aan glucocorticoiden tijdens ic-opname op het ontwikkelen van PTSS-symptomen één jaar na ontslag onderzocht, alsook het effect op angst- en depressieklachten en HRQoL in een Nederlandse volwassen ic-populatie. Er werd geen verband gevonden tussen blootstelling en de genoemde mentale gezondheidsproblemen.

Deze studie bevestigt de bevindingen van Kok et al. waarbij over de algehele populatie geen effect werd gezien van glucocorticoiden [13]. Onze resultaten konden de bevindingen van de studies door Schelling et al. en Weis et al. echter niet bevestigen, waarin een lagere incidentie van PTSS en een afname van chronische stresssymptomen werden gezien in de groep patiënten die werden behandeld met glucocorticoiden [10-12]. Een mogelijke verklaring voor het verschil in resultaten is dat de huidige studie geen onderscheid heeft gemaakt in type glucocorticoid, dosis en moment van toediening, waar eerder onderzoek juist een specifiek glucocorticoid met een vaste dosis op een vast toedienmoment heeft bestudeerd. Hierbij is het meest concrete verschil dat eerdere studies stootkuren hebben gegeven, en de huidige studie elke dosering, van laag tot hoog, als blootstelling heeft beschouwd. Deze elementen zouden van belang kunnen zijn bij het mogelijk beschermende effect van glucocorticoiden.

Sterke punten van deze studie waren de grote populatie, zeker in het onderzoeksveld van mentale gezondheidsproblemen onder voormalig ic-patiënten [10-13]. Daarbij zijn de resultaten vanwege de gevarieerde ic-populatie relatief goed te generaliseren.

De belangrijkste tekortkoming van deze studie was potentiële *confounding by indication*, aangezien sommige

TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN VAN STUDIEPOPULATIE

kenmerk	glucocorticoïdgebruik n = 690	geen glucocorticoïdgebruik n = 1047
leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)*	58 (14)	59 (17)
mannelijk geslacht, n (%) [†]	405 (59)	714 (68)
ic-opnameduur in dagen, mediaan (IQR) [‡]	6,8 (3,8-13,9)	4,4 (2,9-7,8)
type opname ^{†a}		
medisch, n (%)	260 (38)	381 (36)
geplande chirurgie, n (%)	180 (26)	434 (41)
acute chirurgie, n (%)	246 (36)	231 (22)
verwezen vanuit longgeneeskunde, n (%) [‡]	130 (19)	36 (3)
SAPS II, gemiddelde (SD) [‡]	40,2 (13,7)	36,0 (11,1)
kunstmatig beademd, n (%) ^b	672 (98)	1001 (97)
delirium tijdens ic-opname, n (%) [†]	352 (51)	450 (43)
mSOFA bij ic-opname, gemiddelde (SD) ^{†c}	6,0 (2,9)	4,7 (2,7)
verschil tussen mSOFA bij opname en op dag 4, gemiddelde (SD) ^d	-0,6 (3,1)	-0,3 (2,7)
midazolam gebruik tijdens opname, n (%) [†]	415 (60%)	503 (48%)
propofol gebruik tijdens opname, n (%) [†]	498 (72%)	660 (63%)
cumulatieve dosis midazolam in milligrammen binnen gebruikers, mediaan (IQR) [†]	164 (19-450)	50 (10-242)
cumulatieve dosis propofol in milligrammen binnen gebruikers, mediaan (IQR)	3438 (860-11.171)	3869 (1072-9902)
thuisgebruik van		
glucocorticoïden, n (%) [†]	189 (27)	16 (2)
antidepressiva, n (%)	59 (9)	84 (8)
antipsychotica, n (%)	16 (2)	25 (2)
angstremmers, n (%)	85 (12)	105 (10)

* P-waarde < 0,05, † P-waarde < 0,01, ‡ P-waarde < 0,001.

^a Missend voor 5 patiënten (0,3%).

^b Missend voor 13 patiënten (0,7%).

^c Missend voor 13 patiënten (0,7%).

^d Missend voor 14 patiënten (0,8%).

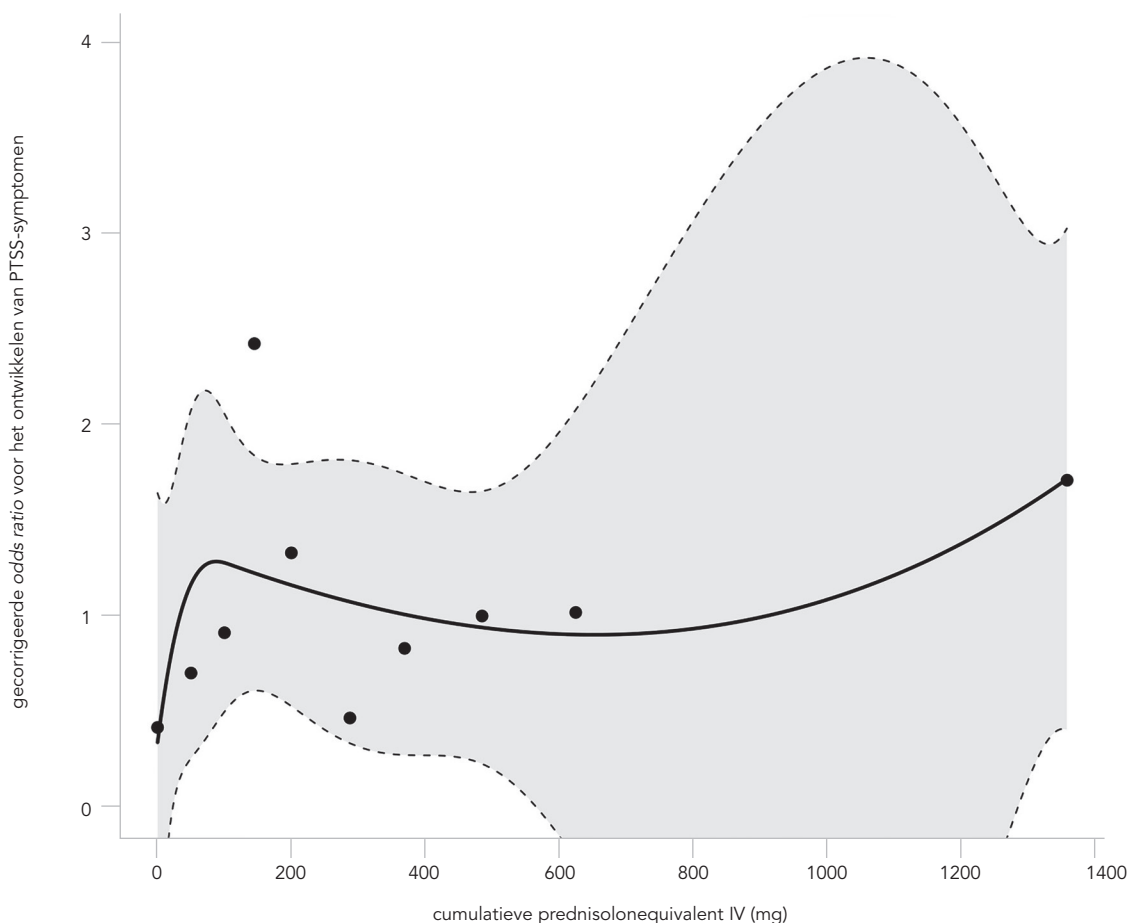
SD: standaarddeviatie, ic: intensive care, IQR: interkwartielbereik, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score second edition*, mSOFA: *modified Sequential Organ Failure Assessment score*.

ziekten gepaard gaan met behandeling met glucocorticoïden en mogelijk ook een groter risico met zich mee brengen voor het ontwikkelen van mentale gezondheidsproblemen. Voor dit effect is echter zoveel als mogelijk gecorrigeerd door het verwijzend specialisme en parameters voor ziektebelasting als *confounders* toe te voegen in het *propensity score* model.

CONCLUSIE

Deze studie heeft geen beschermend effect gevonden van systemische blootstelling aan glucocorticoïden tijdens ic-opname op het ontwikkelen van PTSS-symptomen één jaar na ic-ontslag. Ook in de dosis-responsanalyse lijken er geen aanwijzingen te zijn voor een mogelijk beschermend effect. Daarbij is ook geen effect

FIGUUR 2 GECORRIGEERDE* ODDS RATIO'S VOOR HET ONTWIKKELEN VAN PTSS-SYMP TOMEN PER 10° PERCENTIEL VAN DE CUMULATIEVE PREDNISOLONEQUIVALENT VERSUS GEEN GLUCOCORTICOÏDGEbruIK, GEVISUALISEERD MET EEN 2-KNOOPS LINEAIRE SPLINE REGRESSIE (KNOPEN OP 25° EN 75° PERCENTIEL)



Gestippelde lijnen geven het 95%-betrouwbaarheidsinterval weer.

* Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ic-opnameduur, type opname, verwijzing vanuit longgeneeskunde (ja/nee), SAPS II, kunstmatige beademing, delirium tijdens ic-opname, mSOFA bij opname, verschil tussen mSOFA bij opname en op dag 4, cumulatieve dosis midazolam, cumulatieve dosis propofol en thuisgebruik van glucocorticoiden / antidepressiva / antipsychotica / angstremmers.

PTSS: posttraumatische stressstoornis, IV: intraveneus, ic: intensive care, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score second edition*, mSOFA: *modified Sequential Organ Failure Assessment score*.

op het ontwikkelen van angst- en depressieklachten gevonden en had blootstelling aan glucocorticoiden geen impact op HRQoL. Dit onderzoek rechtvaardigt geen verder prospectief onderzoek naar de toepassing van gluco-

corticoiden tijdens ic-opname om PTSS-symptomen te voorkomen. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.