

Indicatie

- Reumatologische aandoeningen zoals geselecteerde gevallen of bijzondere vormen (Felty-, Sjögren-syndroom) van reumatoïde artritis, incl. juveniele reumatoïde artritis, acuut reuma, lupus erythematoses disseminatus, polyarteriitis nodosa en andere vasculitiden, arteriitis temporalis, poly- en dermatomyositis.
- Longaandoeningen zoals longaanval van astma of COPD, geselecteerde gevallen van sarcoidose, allergische longaandoeningen (bv. eosinofiele longinfiltratie), cryptogene fibroserende alveolitis.
- COVID-19 met zuurstofbehoefte (1)

De volgende indicaties worden hier niet besproken: Maag-darm aandoeningen, haematologische afwijkingen, nieraandoeningen, endocrinologische aandoeningen, oncologische aandoeningen, neurologische aandoeningen, oogheelkundige aandoeningen, huisaandoeningen, allergische reacties, suppressietest met dexamethason ter diagnose van het syndroom van Cushing en gebruik als immunosuppressivum.

Standpunt Ephor en samenvatting

Dexamethason wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van longaandoeningen zoals longaanval van astma of COPD en reumatologische aandoeningen wegens vergelijkbare effectiviteit als andere corticosteroiden bij ouderen, gunstig bijwerkingenprofiel en gebruiksgemak. Het grote interactiepotentieel is een nadeel, maar vergelijkbaar met andere corticosteroiden.

Dexamethason wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van ernstige COVID-19 met zuurstofbehoefte wegens de vermindering van mortaliteit en een gunstig bijwerkingen profiel. Het grote interactiepotentieel is een nadeel, maar vergelijkbaar met andere corticosteroiden. Voor de andere corticosteroiden is COVID-19 geen geregistreerde indicatie.

Dosering:

Sterk afhankelijk van de aard en ernst van de aandoening. Systemische toediening dient zo kort mogelijk, met een zo laag mogelijke dagdosis en zo gering mogelijke frequentie gegeven te worden.

Oraal: begindosering afhankelijk van de aandoening: 0,75–15 mg per dag in 2–4 doses. Veelal 1–2 mg/dag in 2–4 doses; in ernstige gevallen 8 mg/dag, soms meer. (2)

Injectie systemisch: begindosering i.m. of i.v.: 0,5–24 mg/dag, in het algemeen i.m., i.v. of s.c.: 0,05–0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag. (2)

Longaanval astma of COPD: injectievloeistof 4 mg/ml (als di-Na-fosfaat): i.m. (of i.v. in 2–3 min): 8–10 mg.(2)

COVID-19, waarbij zuurstofsuppletie nodig is: Intraveneus (als di-Na-fosfaat, fosfaat als Na-zout) of oraal: 6 mg 1x/dag, gedurende max. 10 dagen.

Dosisaanpassing bij ouderen

Bij *ouderen* is geen dosisaanpassing nodig.

Gebruiksgemak:

Dexamethason is oraal beschikbaar in tabletten, capsules en drank. De orale preparaten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen, bij 1x daagse toediening 's ochtends.(1)

Tabletten bevatten een breukgleuf om de tablet te breken.(1)

De capsules kunnen worden opengemaakt en gemengd met chocolademelk.(2)

Tabletten zijn pletbaar, maar gebruik handschoenen en mondmasker. Direct gebruiken i.v.m. lichtgevoeligheid. (4)

Stoppen van de medicatie:

Bij langdurige therapie moet deze afgebouwd worden i.v.m. een verhoogd risico op systemische bijwerkingen van glucocorticosteroiden zoals tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie. (1,3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: ongeveer 2500 patiënten

Effectiviteit:

COPD

Twee Cochrane reviews over de behandeling met corticosteroiden versus placebo bij patiënten met COPD met gemiddelde leeftijd van 68 jaar laten een verbetering zien in de relapse ratio van ongeveer een maand, maar niet in de mortaliteit. Er werd geen verschil gezien in de korte en langere duur van behandeling op exacerbaties en risico op terugval. (5,6)

Een RCT waarin dexamethason vergeleken wordt met methylprednisolon (gemiddelde leeftijd 74 jaar) laat geen verschil zien in effectiviteit, wel was er bij dexamethason een voordeel t.a.v. dyspnoe ($p=0.02$) en voor methylprednisolon voor hoesten ($p=0.035$). (7)

COVID

In een placebo gerandomiseerde studie met in totaal 6.425 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar) waarbij 2.104 patiënten dexamethason kregen werd in de dexamethason groep binnen 28 dagen een significant lagere mortaliteit gezien t.o.v. placebo groep. (8) Verschillende cohort studies (mediane leeftijd 66 jaar) hebben mortaliteit bestudeerd bij dexamethason vs. geen dexamethason (met of zonder zuurstofbehoefte) of dexamethason vs. tocilizumab. In deze laatste was de mortaliteit daling afhankelijk van al of niet hoge CRP waarden. (9) Studies waarin aan patiënten met of zonder zuurstofbehoefte vroegtijdig dexamethason werd gegeven lieten een hogere mortaliteit zien in de groepen zonder zuurstofbehoefte (10)als ook een vermindering van het aantal opnames op de intensive care (11). In dialyse Covid-19 patiënten werd een significant verschil hogere mortaliteit gezien in dexamethason groep vs. de niet-dexamethason groep ($p=0.07$) (12). Een andere studie liet geen significant verschil zien in zowel mortaliteit als opname op de intensive care, respectievelijk $p=0.74$ en $p=0.26$) (13).

Verschillende studies naar effecten op biomarkers bij dexamethason versus placebo, laat een daling van C-reef proteïne (CRP) waarde zien in de dexamethason groep en daarmee een verbetering van de ziekte verschijnselen. (14) Bij een secundaire infectie werd geen significante toename gezien van de pro-calcitonine en CRP spiegels in de dexamethason/placebo groep, maar in dexamethason/tocilizumab groep de pro-calcitonine spiegel steeg significant ($p=0.0003$). (15)

Een gerandomiseerde studie met ernstig hypoxische Covid-19 patiënten laat een significant betere mediane overleving zonder beademing zien in de 12mg groep met 22.0 dagen vs dexamethason 6mg/dag met 20,5 dagen. De mortaliteit na 90 dagen bleek significant beter in de 12 mg groep met 32.0% vs. de 6 mg groep 37.7% (16) In een open-label studie liet de lage dosis dexamethason (6mg/dag voor 10 dagen) een klinische verslechtering zien vs. de hoge dosis dexamethason groep (20 mg/dag - 5 dagen; 10 mg/dag - 5 dagen) van respectievelijk 31.4% vs. 16.3%. (17) In een studie werden significant verbeterde bloedgaswaarden gezien na 10 dagen hoge dexamethason dosering i.v. 20mg/dag voor 5 dagen gevolgd door 10 mg/dag van dag 6-10 t.o.v. start behandeling. (18).

Bijwerkingen:

COPD

Een Cochrane review van RCTs van corticosteroïden vs placebo werden in de corticosteroïden groep meer bijwerkingen gezien en hyperglycaemie werd significant meer gerapporteerd. (5).

In een retrospectieve observationele studie werden bij patiënten met COPD exacerbaties (gemiddelde leeftijd 66 jaar) volgens de richtlijn behandeld met corticosteroïden over 5 dagen . Als bijwerkingen werd vooral (verergering) hyperglycaemie gezien. (20)

RA

Een systematische literatuur review laat geen associatie tussen cardiovasculair risico en het langdurig gebruik van lage doseringen corticosteroïden zien in RA behalve een toegenomen insuline resistentie.(21)

Een andere systematische literatuur review van placebo-gecontroleerde RCTs liet bij chronisch gebruik van medium dosering glucocorticoïden een toename in incidentie zien voor osteoporose (16/100 patiënt-jaren vs 3/100 patiënt-jaren); verminderde nierfunctie (1-6 per 100 patiënt-jaren vs 0/100 patiënt-jaren); toename van peptisch ulcus (1-4 / 100 patiënt-jaren vs 0.2/100 patiënt-jaren); en hypertensie (3-28 / 100 patiënt-jaren vs 0-19/100 patiënt-jaren). (22)

In een systematisch literatuur review naar gebruik van corticosteroïden in RA werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd: cardiovasculair (dyslipidemie, water en elektrolyt disbalans, oedeem, nier- en hartfunctie vermindering, hypertensie) mediaan 15 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-28); infecties (viraal, bacterieel, huidinfecties) mediaan 15 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-15); gastro-intestinaal (peptisch ulcus, pancreatitis) mediaan 10 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 4-20); psychologische en gedrag (stemming stoornissen, steroïdpsychose) mediaan 9 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 2-236); endocrien en metabool (glucose intolerantie en diabetes, vet herverdeling, beïnvloeding met hormoon secretie) mediaan 7 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-34); dermatologisch (huidatrofie, acne, hirsutisme, alopecia) mediaan 5 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 2-80); spier- en skeletstelsel (osteoporose, osteonecrose, myopathie) mediaan 4 per 100

patiënt-jaren (25-75 percentiel: 3-9); oftalmologisch (glaucoom, cataract) mediaan 4 per 100 patiënt-jaren (25-75 percentiel: 0-5). (23)

In een nested case-control studie bij RA patiënten (gemiddelde leeftijd 81 jaar), die in het ziekenhuis opgenomen werden vanwege een cardiovasculair voorval gaf glucocorticosteroiden monotherapie een significant verhoogd risico op een cardiovasculair voorval (OR 1.5; 95%CI 1.1-2.1) waaronder myocard infarct en herseninfarct . (24)

COVID

In twee gerandomiseerde studies werden lage doseringen dexamethason (6 mg/dag) vergeleken met hoge doseringen (12 mg/dag of 20 mg gevolgd door 10 mg/dag). Daarbij werd in de ene studie, meer ernstige infecties zoals sepsis en schimmelinfecties gezien bij de lage dosering dexamethason (gecorrigeerde relatief risico 0.83; 95%CI 0.54-1.29) en in de andere studie werd geen verschil gezien voor infecties of hyperglycaemie. (16, 17)

In een retrospectieve cohort studie, waarbij de helft van de patiënten dexamethason had gekregen, was het ontwikkelen van een delier bij dexamethason gebruik niet significant verhoogd in vergelijking met geen gebruik. (gecorrigeerd OR 1.38 [95%CI 0.77-2.50]). (25). In een andere cohort studie waarbij alle patiënten i.v. dexamethason hadden gekregen was de meest gerapporteerd bijwerking een delier (18%) gevolgd door nieuw ontstaan boezemfibrilleren (4%), hyperglycaemie (3%) en herpes zoster (1%). (18)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is zeer groot >20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen) (1)

Farmacokinetiek:

Geen farmacokinetische bijzonderheden voor ouderen zijn gemeld. (1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Oraal: begindosering afhankelijk van de aandoening: 0,75–15 mg per dag in 2–4 doses. Veelal 1–2 mg/dag in 2–4 doses; in ernstige gevallen 8 mg/dag, soms meer. (2)

Injectie systemisch: begindosering i.m. of i.v.: 0,5–24 mg/dag, in het algemeen i.m., i.v. of s.c.: 0,05–0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag. (2)

Longaanval astma of COPD: injectievloeistof 4 mg/ml (als di-Na-fosfaat): i.m. (of i.v. in 2–3 min): 8–10 mg.(2)

COVID-19, waarbij zuurstofsuppletie nodig is: Intraveneus (als di-Na-fosfaat, fosfaat als Na-zout) of oraal: 6 mg 1×/dag, gedurende max. 10 dagen.

Als symptomen zijn onderdrukt wordt getracht om, met behoud van therapeutisch resultaat, de dagdosis geleidelijk te verlagen en de toedieningsfrequentie geleidelijk te verminderen tot één gift in de ochtend of één gift per 48 uur (alternerende therapie). Geleidelijke verlaging van de dosering op stopzetting van de therapie is noodzakelijk indien het middel langer dan enkele dagen is gegeven. Hoe dichter de onderhoudsdosering wordt benaderd, hoe voorzichtiger de verdere onttrekking moet plaatsvinden. Deze uitsluitprocedure verkleint de kans op een recidief van de behandelde ziekte, beperkt de complicaties en geeft het onderdrukte hypothalamus-hypofyse-bijnierschorssysteem de gelegenheid zich te herstellen (waardoor minder kans op bijnierschorsinsufficiëntie). Bij acute (stress)toestanden, waarbij onmiddellijke verbetering is vereist, kunnen gedurende korte tijd hoge doses noodzakelijk zijn. Daarna moet een zo laag mogelijke onderhoudsdosis worden gegeven.(1)

Bij de systemische toepassing van corticosteroiden (in farmacologische dosering) bij ouderen is zorgvuldige observatie van belang. (2)

Overweeg een protonpompremmer bij > 30 dagen gebruik van systemisch corticosteroid én ulcus in de voorgeschiedenis (30) Bij gebruik van een klassiek NSAID wordt een PPI geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van een systemisch corticosteroid en nog minimaal 1 andere risicofactor. (30) Bij gebruik van een salicylaat/cox-2 selectieve NSAID, een systemisch corticosteroid en leeftijd ≥ 70 jaar wordt ook een PPI geadviseerd.(30)

De START-NL criteria van 2020 adviseren toevoegen van een bisfosfonaat en vitamine D en calcium bij > 3 maanden onderhoudstherapie met glucocorticosteroiden in een dosis $\geq 7,5$ mg prednison per dag (of het equivalent daarvan en zolang deze wordt gebruikt). (3)

De volgende mg-equivalenten vergemakkelijken de overschakeling van andere glucocorticoiden op dexamethason:

Dexamethason - 0,75 mg

Methylprednisolon en triamcinolon - 4 mg

Prednisolon en prednison - 5 mg

Hydrocortison - 20 mg

Cortison - 25 mg

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er is geen dosisaanpassing nodig.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee (1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Nee (1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dexamethason is oraal beschikbaar in tabletten, capsules en drank. De orale preparaten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen, bij 1x daagse toediening 's ochtends.(1)

Tabletten bevatten een breukgleuf om de tablet te breken.(1) De capsules kunnen worden opengemaakt en gemengd met chocolademelk.(2) Tabletten zijn pletbaar, maar gebruik handschoenen en mondmasker. Direct gebruiken i.v.m. lichtgevoeligheid. (4)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee. Bij een stootkuur kan min of meer acuut gestopt worden. Bij langdurige therapie moet deze af gebouwd worden. (1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

COPD: ongeveer 99 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder, waarvan 34 patiënten ouder dan 70 jaar.

COVID: 2100 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar of ouder, waarvan 1120 patiënten van ≥ 70 jaar en 490 patiënten ≥ 80 jaar.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2021)

Dexamethason:

65-75 jaar: 13.333 mannen en 12.1887 vrouwen.

≥ 75 jaar: 11.166 mannen en 9.278 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 1952 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Systematische reviews, meta-analyse

COPD

Een Cochrane review includeerde 16 studies (n=1787) waarbij in 13 studies (n=1620) corticosteroïden werden vergeleken met placebo en in drie studies orale formuleringen met parenterale toediening bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar en waarvan 38% vrouwen. Systemische corticosteroïden verminderden het falen van de behandeling met meer dan de helft vergeleken met placebo in negen studies met een mediane duur van 14 dagen [OR 0.48 (95%CI 0.35-0.67)]. De relapse ratio was verminderd met één maand in twee studies [HR 0.78 (95%CI 0.63-0.97)]. Mortaliteit binnen 30 dagen was niet verminderd in 12 studies [OR 1.00 (95%CI 0.60-1.66)]. FEV1 gemeten tot 72 uur na start behandeling was significant verbeterd in zeven studies [gemiddeld verschil 140 ml (95%CI 90-200)]. Dit verschil werd niet gezien op latere tijdstippen. Mortaliteit binnen 30 dagen was gelijk in 12 studies [OR 1.00 (95%CI 0.60-1.66)]. (5)

Een Cochrane review includeerde 8 studies (n=582), waarin korte duur behandeling (3-7 dagen van 30 mg/dag of 2,5 mg/kg gevolgd door 0,6 mg/kg/dag) is vergeleken met langere duur behandeling (10-15 dagen) voor de behandeling van COPD exacerbaties. De gemiddelde leeftijd in de studies was 65-73 jaar (vrouwen 16%-42%). In vier studies werd geen verschil in het falen van de behandeling gezien tussen korte en langere duur van de behandeling (OR 0.72, 95%CI 0.36-1.46). Er werd ook geen verschil gezien in het risico op terugval (OR 1.04, 95%CI 0.70-1.56). De tijd tot de volgende COPD exacerbatie was ook niet verschillend (HR 0.95 95%CI 0.66-1.37). (6)

Placebo gecontroleerde studies

COVID-19

In een gerandomiseerde, open-label studie kregen 2.104 patiënten met Covid-19 dexamethason (gemiddelde leeftijd 67 jaar, 36% vrouwen; 469 patiënten tussen 70-79jaar en 494 patiënten ≥80 jaar) vs. 4.321 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar, 36% vrouwen) de gebruikelijke behandeling. Binnen 28 dagen overleed 22.9% in de dexamethason groep en 25.7% in de niet-dexamethason groep (p<0.001). Met name in de groepen met invasieve mechanisch ventilatie (29.3% vs 41.4%; rate ratio 0.64; 95%CI 0.51-0.81) of zuurstof (23.3% vs 26.6%; rate ratio 0.82; 95%CI 0.72-0.94) werd een lagere mortaliteit gezien bij de patiënten die dexamethason kregen in tegenstelling tot de groep die geen zuurstof kreeg maar wel dexamethason werd een hogere mortaliteit gezien (17.8% vs 14.0%; rate ratio, 1.19; 95%CI 0.91-1.55), maar niet statistisch significant. (8)

In een niet-gerandomiseerde studie met 32 COVID-19 patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 47% vrouwen) kregen 20 patiënten dexamethason en 12 patiënten niet. Gedurende 7 dagen werden de biomarkers van long epitheel en klinische parameters vergeleken. Met dexamethason behandelde patiënten toonden een grotere toename in SpO₂/FiO₂ gebaseerd op de mediane AUC waarde (p=0.052). De CRP concentratie daalde in de dexamethason groep (mediane AUC: -58 mg/L [interkwartiel afstand: -113 tot -30 mg/L] vs. 10 mg/L [interkwartiel afstand: 0 tot 30 mg/L]; p<0.001) en de gedaalde radiologische score (mediane AUC: -1 [interkwartiel afstand: -3 tot 0] vs. 0

[interkwartiel afstand: 0 tot 1]; $p=0.008$). The SARS-Cov-2 en type 1 interferon response waren vergelijkbaar in beide groepen (respectievelijk $p=0.196$ en $p=0.836$). (14)

In een studie met 186 COVID patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar, 30% vrouwen), kregen 120 patiënten dexamethason, waarvan 47 patiënten zonder en 73 patiënten met tocilizumab. Alle patiënten werden onderzocht op pro-calcitonine en C-reefief proteïne (CRP) als biomarkers voor secundaire infecties. Na het stoppen van dexamethason was er een toename in de pro-calcitonine en CRP waarden, voornamelijk in alleen met dexamethason behandelde groep. Bij een secundaire infectie werd geen significante toename gezien van de pro-calcitonine en CRP spiegels in de dexamethason alleen groep (respectievelijk $p=0.052$ en $p=0.08$). De pro-calcitonine spiegel steeg wel significant in de dexamethason + tocilizumab groep bij een secundaire infectie ($p=0.0003$). (15)

Actief gecontroleerde studies

COPD

In een enkelblinde, gerandomiseerde studie werden 68 COPD patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 18% vrouwen) behandeld met dexamethason of methylprednisolon i.v. voor 14 dagen. De primaire uitkomst was de effectiviteit van dexamethason en methylprednisolon in de behandeling van COPD exacerbaties. Er werd een significant verschil gezien in het voordeel van dexamethason voor dyspnoe ($p=0.02$) en voor methylprednisolon voor hoesten ($p=0.035$). (7)

COVID-19

In een gerandomiseerde studie werden 971 Covid-19 patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 31% vrouwen) met ernstige hypoxemie (minimaal 10 l/min zuurstof of mechanische ventilatie) behandeld met dexamethason 12 mg/dag vs 6 mg/dag. Na 28 dagen was de mediane overleving in de 12 mg groep zonder beademingsbehoefte; 22.0 dagen (IQR [interkwartiel afstand], 6.0-28.0 dagen) en in de 6 mg groep; 20,5 dagen (IQR 4.0-28.0) ($p=0.07$). De mortaliteit na 28 dagen is in de 12 mg groep 27.1% en in de 6 mg groep 32.3% (gecorrigeerde relatieve risico, 0.86 [99%CI 0.68-1.08]; $p=0.10$). De mortaliteit na 90 dagen is in de 12 mg groep 32.0% en in de 6 mg groep 37.7% (gecorrigeerde relatieve risico, 0.87 [99%CI 0.70-1.07]; $p=0.09$). (16)

In een gerandomiseerde, open-label studie werden 200 COVID-19 patiënten die zuurstof nodig hadden (gemiddelde leeftijd 64 jaar; 38% vrouwen; 109 patiënten ≥ 65 jaar waarvan 72 patiënten >70 jaar) behandeld met dexamethason 6 mg/dag voor 10 dagen vs dexamethason 20 mg/dag voor 5 dagen gevolgd door 10 mg/dag voor nog eens 5 dagen. Klinische verslechtering werd in 31.4% van de lage dosis dexamethason groep gezien vs. 16.3% in de hoge dosis groep (risico ratio 0.427 [95%CI 0.216-0.842]; $P=0.014$). Overall voor patiënten ≥ 65 jaar werd een statistisch klinische verslechtering gezien (risico ratio 0.349 [95%CI 0.149-0.816]) t.o.v. patiënten <65 jaar. (17)

Cohortstudies, case-control studies

COVID-19

In een cross sectioneel onderzoek waarbij 113 dialyse patiënten met COVID-19 (gemiddelde leeftijd 67 jaar, 56% vrouwen) werden behandeld met dexamethason of niet. De met dexamethason behandelde patiënten verbleven langer in het ziekenhuis

dan de patiënten die geen dexamethason kregen (mediaan 11 dagen [interkwartiel afstand 7-17 dagen]) vs (mediaan 8 dagen [interkwartiel afstand 5.3-14 dagen]) (p=0.093). De mortaliteit in de dexamethason groep was lager (55.6%) vergeleken met de groep zonder dexamethason (38.2%) (p=0.07), maar de 28-dagen overlevingskans was niet significant verschillend, 54.2% in de dexamethason groep vs. 79.5% in de niet-dexamethason groep (p=0.440). (12)

In een observationele cohort studie werden 3218 patiënten met COVID-19 (mediane leeftijd 66 jaar, 41% vrouwen) opgenomen, waarvan 1018 patiënten werden behandeld met dexamethason (8 mg/24uur i.v.), 549 patiënten kregen remdesivir en 549 patiënten kregen tocilizumab (600 mg i.v. eenmalig).. Er werd een daling van de mortaliteit bij de behandeling met dexamethason bij patiënten met een C-reefief proteïne (CRP) >13.75 mg/dl (OR 0.57; 95%CI 0.37-0.89, p=0.014) en bij de behandeling met tocilizumab bij patiënten met een CRP >3.5 mg/dl (OR0.65; 95%CI 0.44-0.95, p=0.029) gevonden.(9)

In een observationele cohort studie werd de mortaliteit binnen een groep van 19.973 patiënten met COVID-19 (mediane leeftijd 71 jaar met 7.230 patiënten van 70-79 jaar en 3.945 patiënten van ≥80 jaar, 5% vrouwen) bestudeerd. Dexamethason werd minimaal eenmaal oraal of parenteraal gegeven, maar ook andere systemische corticosteroiden. De patiënten werden gestratificeerd naar het niveau van zuurstof toediening. Mortaliteit was in de patiëntengroep die geen zuurstof maar wel dexamethason kregen toegediend hoger dan die geen dexamethason kregen (HR 1.76; 95%CI 1.47-2.12). De patiënten die zuurstof via een neuscanule en dexamethason kregen lieten geen significant hogere mortaliteit zien (HR 1.08; 95%CI 0.86-1.37). Subgroep analyse liet voor de groep patiënten ≥70 jaar zonder zuurstof toediening een hogere mortaliteit zien (HR 1.76; 95%CI 1.36-2.28) maar niet significant in groep met zuurstof via neuscanule (HR 1.30; 95%CI 0.99-1.72). (10)

In een observationele cohort studie werden 1,311 COVID-19 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 35% vrouwen) bestudeerd die al dan niet behandeld werden met een mediane dagelijkse dosering van 8mg dexamethason en gemiddelde therapie duur van 5 dagen (3-9 dagen). Er is geen significant verschil tussen beide groepen t.a.v. mortaliteit in het ziekenhuis (OR 1.04; 95%CI 0.81-1.34, p=0.74) en opname op de intensive care (OR 0.81; 95%CI 0.56-1.17, p=0.26). De gemiddelde leeftijd van de patiënten die overlijden was 78 jaar vs de gemiddelde leeftijd van de patiënten die niet overlijden die was 66 jaar (P<0.001). (13)

In een retrospectieve cohort studie werden 115 COVID-19 patiënten opgesplitst in een dexamethason groep (n=38; mediane leeftijd 76 jaar, 47% vrouwen) en een controle groep (n=77; mediane leeftijd 72 jaar, 33% vrouwen). Mortaliteit of opname op de intensive care was 16% voor de dexamethason groep en 35% in de controle groep (HR 0.2; 95%CI 0.1-0.6, p=0.005). De cumulatieve survival ratio voor dexamethason was 74% (95%CI 93-55) en voor de controle groep 62% (95%CI 74-50) (p=0.01). (11)

In een retrospectieve studie werden 98 COVID-19 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 37% vrouwen) bestudeerd die i.v. dexamethason kregen (20mg 1x daags tijdens dag 1-5 gevolgd door 10 mg van dag 6-10) en zuurstof toediening op verschillende niveau's. Na 10 dagen hoge dexamethason dosering werd een statistisch significante verbetering gezien in PaO₂/FiO₂ (277.41 [178.5–374.8] vs. 146.75 [93.62–231.16], p < 0.001), PaO₂

(88.15 [76.62–112.0] mmHg vs. 65.65 [57.07–81.22] mmHg, $p < 0.001$), en SpO₂ (96 [95–98]% vs. 94 [90–96]%, $p < 0.001$) t.o.v. start van de behandeling. (18)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Voor het voorkomen van het falen van de behandeling voor acute exacerbaties van COPD: 1 in 9 waarbij systemische corticosteroiden is vergeleken met placebo. In de studies was de gemiddelde leeftijd 68 jaar. (5)

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen:

Osteoporose; hypertensie (22)

Systematische reviews, meta-analyse

COPD

Een Cochrane review includeerde 16 studies waarbij in 13 studies corticosteroiden werden vergeleken met placebo en in drie studies orale formuleringen met parenterale toediening bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar. Behandeling met corticosteroiden verhoogde het risico op bijwerkingen (OR 2.33; 95%CI 1.59-3.43). Hyperglycaemie is significant meer gerapporteerd (OR 2.79; 95%CI 1.86-4.19). (5)

In vijf studies is het risico op bijwerkingen tijdens korte studies vergeleken met lange studies van systemische corticosteroiden behandeling niet verhoogd ($n = 503$; OR 0.89, 95%CI 0.46 - 1.69). (6)

Reumatoïde artritis

Een systematische literatuur review includeerde 36 studies naar de mogelijke associatie tussen cardiovasculair risico en het langdurig gebruik van lage doseringen (uitgedrukt als <10mg prednison per dag) corticosteroiden. De review toont geen associatie aan tussen lage doseringen corticosteroiden en cardiovasculaire risico factoren in RA behalve een toegenomen insuline resistentie ($r=0.544$, $p<0.001$). (21)

Een systematische literatuur review includeerde 53 studies in RA patiënten om de incidentie van verschillende bijwerkingen te bepalen. Placebo-gecontroleerde studies lieten een verschil in incidentie zien voor osteoporose 16 per 100 patiënt-jaren (pj) voor glucocorticoiden vs. 3 per 100 pj in de placebo groep; verminderde nierfunctie 1-6 vs. 0 per 100 pj; peptisch ulcus 1-4 vs. 0-2 per 100 pj; hypertensie 3-28 vs. 0-19 per 100 pj. (22)

Een systematisch literatuur review waarbij gezocht is naar aanbevelingen voor het gebruik van glucocorticosteroiden in RA, includeerde 40 studies in RA patiënten om de incidentie van bijwerkingen te bepalen. De volgende type bijwerkingen werden gezien: cardiovasculaire (dyslipidemie, water en elektrolyt disbalans, oedeem, nier- en hartfunctie vermindering, hypertensie) 15 per 100 pj (mediaan; bereik 25-75 percentiel van 3-28); infecties (viraal, bacterieel, huidinfecties) 15 per 100 pj (3-15); gastro-intestinaal (peptisch ulcus, pancreatitis) 10 per 100 pj (1-20); psychologische en gedrag (stemming stoornissen, steroïdpsychose) 9 per 100 pj (2-236); endocrien en metabool (glucose intolerantie en diabetes, vet herverdeling, beïnvloeding met hormoon secretie) 7 per 100 pj (3-34); dermatologisch (huidatrofie, acne, hirsutisme, alopecia) 5 per 100 pj (2-80); spier- en skeletstelsel (osteoporose, osteonecrose, myopathie) 4 per 100 pj (3-9); oftalmologisch (glaucoom, cataract) 4 per 100 pj (0-5). (23)

Actiefgecontroleerde studies

COPD

In een cross-sectioneel onderzoek werden de bijwerkingen van 367 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 48% vrouwen) die orale corticosteroiden gebruiken vergeleken met die van 734 controle patiënten. De bijwerkingen werden ook gerelateerd aan de corticosteroid dosis. De met corticosteroid behandelde patiënten hadden significant meer fracturen vergeleken met de controle groep (gecontroleerde odds ratio 1.75; 95%CI 1.1-2.7). Ook werden meer haematomen (odds ratio 21.9 95%CI 13.9 - 34.5); $p < 0.001$) en spierzwakte (odds ratio 6.7 (95%CI 4.8 - 9.3); $P < 0.001$) gerapporteerd in de corticosteroid patiëntengroep vergeleken met de controle groep. (26)

COVID-19

In een gerandomiseerde studie werden 971 Covid-19 patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 31% vrouwen) met ernstige hypoxemie (minimaal 10 l/min zuurstof of mechanische ventilatie) behandeld met dexamethason 12 mg/dag vs 6 mg/dag. Na 28 dagen werden in de 6mg dexamethason groep (13.4%) vergeleken met de 12 mg dexamethason groep (11.3%) meer ernstige infecties gezien, waaronder sepsis en schimmelinfecties (gecorrigeerde relatief risico 0.83; 95%CI 0.54-1.29). (16)

In een gerandomiseerde, open-label studie werden 200 Covid-19 patiënten die zuurstof nodig hadden (gemiddelde leeftijd 64 jaar; 38% vrouwen; 109 patiënten ≥ 65 jaar waarvan 72 patiënten > 70 jaar) behandeld met dexamethason 6 mg/dag voor 10 dagen vs dexamethason 20 mg voor 5 dagen gevolgd door 10 mg/dag voor nog eens 5 dagen. Beide groepen laten vergelijkbare incidentie zien van ongewenste reacties zoals infecties (10.2% hoge dosis vs 9.8% lage dosis). Het insuline gebruik voor hyperglycaemie was in beide groepen gelijk (48%). (17)

Cohortstudies, case-control studies

COVID-19

In een retrospectieve cohort studie werden 927 COVID-19 patiënten ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 79 jaar, 45% vrouwen) opgenomen in het ziekenhuis bestudeerd, waarvan de helft dexamethason kreeg toegediend. In de totale patiënten groep was de prevalentie van delirium 53.6% en de incidentie 33.1%. De mediane leeftijd van de

patiënten die tijdens de ziekenhuis opname een delier hadden was 82 jaar (interkwartiel afstand 74-89). Er werd geen associatie gevonden tussen het ontwikkelen van delirium en dexamethason gebruik (gecorrigeerd OR 1.38 [95%CI 0.77-2.50]). (25)

In een retrospectieve studie werden 98 COVID-19 patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar, 37% vrouwen) bestudeerd die i.v. dexamethason kregen (20mg 1x daags tijdens dag 1-5 gevolgd door 10 mg van dag 6-10) en zuurstof toediening op verschillende niveaus. De meest gerapporteerd bijwerking was delirium (18%) gevolgd door nieuw ontstaan boezemfibrilleren (4%), hyperglycaemie (3%) en herpes zoster (1%). (18)

Reumatoïde artritis

In een nested case-control studie werden 3.501 RA patiënten (gemiddelde leeftijd 80 jaar, 92% vrouwen) in het ziekenhuis opgenomen vanwege een cardiovasculair voorval. Patiënten die glucocorticosteroiden monotherapie kregen hadden een verhoogd risico op een cardiovasculair voorval (OR 1.5, 95%CI 1.1-2.1), voor myocard infarct (OR 1.5, 95%CI 0.9-2.5) en voor cerebrovasculair accident (OR 1.7, 95%CI 1.1-2.6). (24)

Eudravigilance:

De reporting odds ratio (ROR) voor meldingen van duizeligheid is hoger bij ouderen (1.17) vergeleken met de algehele populatie (0.39). (bron Eudravigilance, december 2021).

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Onbekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het gebruik van prednisolon kan osteoporose veroorzaken met kans op compressiefracturen van de wervels. (2)

Infecties, RA patiënten >75 jaar vergeleken met RA patiënten <65 jaar hadden significant meer ernstige infecties ($p < 0.006$) (19)

De vaak voorkomende bijwerkingen op systemische corticosteroiden kunnen gepaard gaan met ernstigere consequenties op oudere leeftijd, in het bijzonder osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes, gevoeligheid voor infectie en atrofie van de huid.(1)

Tijdens langdurige behandeling dient op gezette tijden geïndividualiseerde controle te worden verricht, zoals urineonderzoek, bloedsuikergehalte (twee uur na een maaltijd), bepaling van bloeddruk en lichaamsgewicht. Periodieke serumkaliumbepaling is raadzaam als hoge doses worden gebruikt.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten:

Stemmingsveranderingen: euforie, angst depressie

Slapeloosheid

Psychose; Psychoses treden vooral op bij langdurig gebruik van hoge doseringen vanaf 20 mg prednison per dag of een equivalente dosis van een ander glucocorticoïd. Indien iemand tijdens eerder corticosteroïdgebruik een psychiatrische bijwerking heeft ervaren, dan is het risico op herhaling verhoogd. (3)

Delier:

Bij lage doseringen is meer delier gemeld. (28)

Duizeligheid:

De reporting odds ratio (ROR) voor meldingen van duizeligheid is hoger bij ouderen (1.17) vergeleken met de algehele populatie (0.39).(bron Eudravigilance, december 2021)

Valneiging en/of motorische functie:

Spierzwakte en spieratrofie (1)

Sedatieve effecten: niet gemeld

Orthostatische effecten: niet gemeld

Invloed op voedselinname: Misselijkheid, braken, buikpijn, irritatie van de maag, dyspepsie, diarree of obstipatie, oesofagitis en opgezette buik kunnen optreden. (3)

Hemostase:

Erythrocytose en granulocytose (1)

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten en bradycardie (1)

Hypertensie (1)

Cognitie:

Vermindering cognitie, vaak gemeld (28)

Invloed op rijvaardigheid:

Dexamethason heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dexamethason kan verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid, syncope en wazig-zien veroorzaken (1)

Intoleranties en/of allergieën:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.(1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie 'dexamethason'

Dexamethason wordt gemetaboliseerd via P450 3A4 (CYP3A4) en getransporteerd door het P-glycoproteïne (P-gp, ook wel MDR1 genoemd). Gelijktijdige toediening van dexamethason met inductoren of remmers van CYP3A4 of P-gp kan leiden tot respectievelijk verlaagde of verhoogde plasmaconcentraties van dexamethason.

CYP3A4-remmers verhogen het risico op systemische bijwerkingen.

Claritromycine, erytromycine, telitromycine, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, nelfinavir, ritonavir: verhoogde plasmaconcentraties van dexamethason door vertraging van het metabolisme ervan in de lever door deze enzymremmers. (1)

Afname concentratie 'dexamethason'

Enzyminducerende stoffen, zoals fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kunnen de metabole klaring van corticosteroiden versnellen waardoor een verlaagde bloedspiegel (1)

Overige interacties

Coumarine anticoagulantia moeten opnieuw ingesteld worden bij corticosteroiden gebruik

Bloedsuikerverlaging door sulfonureum derivaten kan verminderd zijn door corticosteroiden.

Samen met diuretica is er kans op hypokaliëmie verhoogd.

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is zeer groot >20 klinisch relevante interacties met geneesmiddel(groepen) (29)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij de combinatie van dexamethason met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandinesynthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect dat toeneemt bij hogere leeftijd. (1, 3)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Dexamethason is een corticosteroid met sterke glucocorticoïde eigenschappen, het mineralocorticoïde effect is te verwaarlozen. De glucocorticoïden ontleen hun therapeutisch effect grotendeels aan twee eigenschappen:

- de specifieke anti-inflammatoire werking; onderdrukking van ontstekingsreacties van verschillende oorsprong (trauma, allergie, (auto)-immunititeit, micro-organismen).
- de immunosuppressieve (anti-allergische) werking; immunoreacties worden onderdrukt.

De plasma-eiwitbinding bedraagt 50-77%. Metabolisatie geschiedt door CYP3A4 in o.a. 6-beta-hydroxydexamethason en er vindt conjugatie plaats. Uitscheiden met urine en feces. Eliminatiehalfwaardetijd is 3-6 uur, de biologische halfwaardetijd 36-72 uur. (1)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter dexamethason. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h127835_smpc.pdf / https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h55091_smpc.pdf [Accessed 20 oktober 2022]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst dexamethason. [Internet] Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamethason_systemisch [Accessed 20 oktober 2022]
3. [STOP START NL criteria.pdf \(richtlijndatabase.nl\)](#) [accessed 20 oktober 2022]
4. [Pletfiches | VZA \(https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches\)](#) [Accessed 20 oktober 2022]
5. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 10;(12):CD006897
6. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 19;3(3):CD006897
7. Emami Ardestani M, Kalantary E, Samaiy V, Taherian K. Methyl prednisolone vs Dexamethasone in Management of COPD Exacerbation; a Randomized Clinical Trial. Emerg (Tehran). 2017;5(1):e35
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704
9. Camon AM, Alonso R, Muñoz FJ, et al; Hospital Clinic of Barcelona COVID-19 Research Group. C-reactive protein cut-off for early tocilizumab and dexamethasone prescription in hospitalized patients with COVID-19. Sci Rep. 2022 Mar 28;12(1):5250

10. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, et al; Veterans Aging Cohort Study Clinical COVID-19 Working Group. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur Respir J.* 2022 Jul 13;60(1):2102532
11. Tortajada C, Colomer E, Andreu-Ballester JC, et al. Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen support? Yes, but not for everyone: Effect of corticosteroids on mortality and intensive care unit admission in patients with COVID-19 according to patients' oxygen requirements. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1817-1823
12. Toçoglu A, Dheir H, Demirci T, et al. The effectiveness of dexamethasone on the prognosis of dialysis patients with severe COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021 Sep;67(9):1299-1304
13. Fusina F, Albani F, Granato E, et al. Effect of Corticosteroids on Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients Not Receiving Invasive Mechanical Ventilation. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jun;109(6):1660-1667
14. Kim WY, Kweon OJ, Cha MJ, et al. Dexamethasone may improve severe COVID-19 via ameliorating endothelial injury and inflammation: A preliminary pilot study. *PLoS One.* 2021 Jul 2;16(7):e0254167
15. Kooistra EJ, van Berkel M, van Kempen NF, et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2021 Aug 5;25(1):281
16. COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA.* 2021 Nov 9;326(18):1807-1817
17. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, et al. Effect of high *versus* low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J.* 2022 Aug 4;60(2):2102518
18. Vecchié A, Batticciotto A, Tangianu F, et al. High-dose dexamethasone treatment for COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. *Intern Emerg Med.* 2021 Oct;16(7):1913-1919
19. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Efficacy and Safety of Targeted Strategy for Treating Rheumatoid Arthritis Patients Aged 75 Years or Older. *Tohoku J Exp Med.* 2020 Jan;250(1):13-23
20. George J, Ganoff M, Lipari M. Corticosteroid Exposure in the Treatment of Severe COPD Exacerbations. *J Pharm Pract.* 2022 Feb;35(1):101-105
21. Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011 Jan;78(1):23-30
22. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1905-13
23. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007 Dec;66(12):1560-7
24. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3790-8

25. Wong EK, Watt J, Zou H, et al. Characteristics, treatment and delirium incidence of older adults hospitalized with COVID-19: a multicentre retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2022 Jul 26;10(3):E692-E701
26. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001 Apr;56(4):279-84
27. Yagi Y, Takahashi Y, Ogata Y, et al. Oral corticosteroid dosage and clinical presentation of psychiatric conditions after steroid use: A consultation-liaison psychiatry service's experience. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Dec;41(4):471-475
28. <https://www.uptodate.com/contents/prednisolone-systemic-drug-information> [accessed 20 oktober 2022]