

Anbefalinger for supplerende glukokortikoid til operationspatienter i peroral steroidbehandling

Kjartan Eskjær Hannig¹, Per Løgstrup Poulsen², Else Kirstine Tønnesen³ & Erik Lerkevang Grove⁴

RESUME

Patienter, som er i fast peroral prednisolonbehandling, får ofte behandling med intravenøst givet glukokortikoid som substitution i forbindelse med kirurgiske indgreb. Dette sker for at reducere risikoen for udvikling af akut binyrebarkinsufficiens, som er en potentielt livstruende tilstand. Baseret på en nyligt publiceret Cochraneanalyse og den tilgængelige litteratur på området beskrives en rationel måde at håndtere problemstillingen på.

I Danmark foretages der mere end 1,6 mio. kirurgiske indgreb årligt [1], og det skønnes på baggrund af data fra Lægemiddelstyrelsen, at ca. 1,1% af befolkningen er i fast peroral glukokortikoidbehandling. I forbindelse med kirurgiske indgreb hos disse patienter benyttes der hyppigt supplerende intravenøst (i.v.) givet glukokortikoid omkring operationstidspunktet for at reducere risikoen for udvikling af akut binyrebarkinsufficiens (Addisonkrise), som er en potentielt livstruende tilstand.

Baseret på en litteraturgennemgang og en nyligt publiceret Cochraneanalyse [2] belyses udredning og behandling af akut binyrebarkinsufficiens, og en rationel måde at håndtere perioperativ glukokortikoidbehandling på beskrives.

METODE

Vi foretog en litteratursøgning på MEDLINE/PubMed (1966-juli 2011) med søgeordene *perioperative OR surgery AND corticosteroids OR adrenal cortex hormones*. Artikler, som ikke var skrevet på engelsk, blev ekskluderet. De fundne artiklers litteraturfortegnelse blev gennemgået for yderligere relevante artikler.

FYSIOLOGI

Kortisol (= hydrokortison) produceres i binyrebarkens zona fasciculata og er det vigtigste endogene glukokortikoid (Figur 1). Kortisolproduktionen reguleres via hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen, ofte benævnt hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen. *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) syntetiseres i hypothalamus og stimulerer syntesen af adrenokortikotrop hormoner (ACTH) fra hypofysen. ACTH stimulerer binyrebarken til at producere kortisol [3-5], som udøver negativ feedback på såvel

CRH- som ACTH-frigørelse og derved hæmmer HPA-aksen med nedsat kortisolproduktion til følge.

Kortisol har vidtrækkende effekter [3, 5] og er både antiinflammatorisk, immunsupprimerende og essentielt i metabolismen (katabolisme) af kulhydrater, proteiner og lipider. Det medvirker til opregulering af katekolaminreceptorer i hjerte- og karmuskulatur og potentiører hermed katekolaminers inotrope og vasokonstriktive virkning [6-9]. Kortisol er således et vigtigt stresshormon. Den endogene døgnproduktion er normalt 15-25 mg [2, 3].

Aldosteron (mineralokortikoid) syntetiseres i binyrebarkens zona glomerulosa under kontrol af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Det regulerer natrium- og kaliumudskillelsen og dermed blodtryk og intravaskulært volumen [5].

PATOFYSIOLOGI

Binyrebarkinsufficiens opstår, når en stor del af binyrebarkens funktion er ophørt [10]; den inddeles i henholdsvis primær og sekundær binyrebarkinsufficiens [2].

Primær binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom) er karakteriseret ved destruktion af alle binyrebarkens zoner, hvilket resulterer i påvirkning af både glukokortikoid- og mineralokortikoidproduktionen. Den hyppigste årsag er i industrilande autoimmune sygdomme [11] og i udviklingslande tuberkulose [10]. Primær binyrebarkinsufficiens kan også udløses af medicin, som blokerer kortisolsyntesen, f.eks. etomidat (anæstetikum) og ketoconazol (antimykotikum) [10, 12].

Sekundær binyrebarkinsufficiens er karakteriseret ved selektiv atrofi af binyrebarkens zona fasciculata og kan være reversibel eller irreversibel. Årsagen til atrofi er manglende ACTH-stimulation, f.eks. forårsaget af sygdomme i hypofysen (hypofyseadenom), hypothalamus (stråleterapi), men den ses hyppigst ved pludseligt ophør med langtidsglukokortikoidbehandling. Produktionen af mineralokortikoider er derimod bevaret [2, 5, 10].

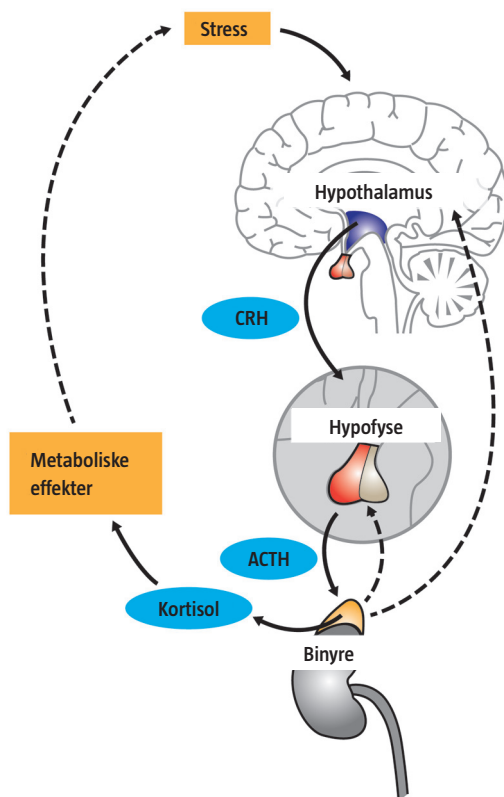
Ved udtalt stress, som f.eks. traumer (herunder kirurgi) og akutte medicinske tilstande (herunder svære infektioner), kan kortisolproduktionen øges med faktor 5-10 [4, 6, 9]. Ved mindre kirurgi (f.eks. appendektomi) stiger den til ca. 50 mg/døgn, og ved

OVERSIGTSARTIKEL

- 1) Anæstesiologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- 2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 3) Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 4) Hjerteremedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital


FIGUR 1

Hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen. Kortisol produceres i binyrebarken og har en række metaboliske effekter, som bl.a. modvirker de fysiologiske påvirkninger af stress i forbindelse med operative indgreb. Corticotropin-releasing hormone (CRH) syntetiseres i hypothalamus og stimulerer (pile) syntesen af adrenokortikotrop hormont (ACTH) fra hypofysen. ACTH stimulerer binyrebarken til at producere kortisol, som udøver negativ feedback (stiplede pile) på såvel CRH- og ACTH-frigørelse med nedsat kortisolproduktion til følge.



større kirurgi (f.eks. åben mave-tarm-kirurgi) stiger den til 75-150 mg/døgn [13, 14]. Ved maksimal stress kan der ses stigninger til 200 mg/døgn eller mere [2, 5-7, 13, 14]. Kortisolniveauet øges på incisionstidspunktet og under det kirurgiske indgreb, men de største koncentrationer forekommer i forbindelse med ekstubation og umiddelbart postoperativt, hvorefter niveauet falder til det basale inden for 2-3 dage [2, 6, 8, 15, 16]. Den øgede kortisolproduktion bidrager til at øge hjertets kontraktilitet, minutvolumen, respons på katekolaminer og energimobilisering vha. glukoneogenese, proteolyse og lipolyse [8].

AKUT BINYREBARKINSUFFICIENS

Dette er en relativt sjælden, men potentielt livstruende tilstand, som udvikles i løbet af få timer. Incidensen for akut binyrebarkinsufficiens i forbindelse med elektiv kirurgi er 0,01-0,7% [6, 7].

Symptomer, objektive fund og paraklinik er: 1) svær hypotension eller hypovolæmisk shock, som er uventet og katekolaminresistent, 2) hovedpine, påvirket bevidsthedsniveau og konfusion, 3) feber med eller uden infektiøs årsag, 4) kvalme, opkastning og mavesmerter samt 5) hyperpigmentering, der kun ses

ved akutte symptomer hos primært binyrebarkinsufficiente patienter.

Biokemisk kan der ses azotæmi, eosinofili, hypoglykæmi, hyponatriæmi, hyperkaliæmi (kun primær binyrebarkinsufficiens) og evt. forhøjede infektionsparametre, såfremt tilstanden er udløst af infektion. Fejldiagnosticering kan være fatal, og det er specielt vigtigt at være opmærksom på, at symptombilledet med kvalme, opkastning, mavesmerter og feber kan mistolkes som akut abdomen [3, 17].

Udredning: plasmakortisol- og plasma-ACTH-niveauer bestemmes, og der foretages en synactentest (undlades hvis patientens tilstand ikke tillader, at hydrokortisonbehandling udsættes de 30 min, som testen varer).

Ved begrundet klinisk mistanke påbegyndes der straks behandling med [3, 4]: 1) hydrocortisonsuccinat 100 mg givet i.v. som bolus, 2) isoton NaCl 1.000 ml givet i.v. i løbet af den første time (og isoton glukose ved hypoglykæmi) og 3) herefter i samråd med en endokrinolog ofte 2-4 l væske det første døgn og hydrokortison 200 mg/døgn (maksimalt 300 mg/døgn). Væskebehovet afhænger af patientens kliniske tilstand (puls, blodtryk og diureser).

DISKUSSION

For perioperativ glukokortikoidsubstitution findes der en lang række forskellige strategier, som groft kan inddeles i tre grupper: 1) Siden 1950'erne har traditionelle strategier været empirisk baseret, og der er ofte anvendt højdosiserapi [18], 2) siden 1970'erne har strategierne været mere nuancerede og baseret på den estimerede kortisolproduktion i forhold til omfanget af det kirurgiske indgreb [13], og 3) siden 1990'erne er der i tiltagende grad sat spørgsmålstegn ved, om substitution ud over den vanlige perorale prednisolonbehandling overhovedet er nødvendig [2, 17, 19].

I 1855 beskrev *sir Thomas Addison* som den første primær binyrebarkinsufficiens (binyrebarkdestruktion pga. tuberkulose) [20, 21], og næsten et århundrede senere udviklede *Harvey Williams Cushing* konceptet om sekundær binyrebarkinsufficiens [14, 22]. Det har siden 1949 været muligt at behandle med syntetisk kortison [3, 5].

I begyndelsen af 1950'erne beskrev man for første gang den potentielle fare ved ophør af kronisk glukokortikoidbehandling hos kirurgiske patienter. Dette skete i to kasuistikker om patienter, der havde svær reumatoid arthritis og var i fast behandling med glukokortikoider. I den ene kasuistik beskrev man et forløb, hvor en 34-årig mand døde tre timer efter en hofteoperation [23], og i den anden beskrev man, at en 20-årig kvinde døde knap seks timer efter en knæ-

operation [24]. Begge patienter døde af hyperpyreksi og cirkulationssvigt, og autopsien viste i begge tilfælde atrofi af binyrerne. Selvom der var mulige transfusionsreaktioner [25], og biokemisk påvisning af lavt serumkortisolniveau dengang ikke var teknisk mulig [2, 7], blev begge dødsfald tilskrevet akut binyrebarkinsufficiens. *Lewis* foreslog rekommandationer, som svarede til en firedobling [14] af den sædvanlige glukokortikoidindgift i relation til et kirurgisk indgreb [24]. Efterfølgende blev højdosishydrokortikoidindgift en udbredt praksis i forbindelse med kirurgiske indgreb hos patienter, der var i kronisk glukokortikoidbehandling, med doser på typisk 300-600 mg (op til 1.000 mg) hydrokortison pr. dag i et par dage eller evt. uger [7, 18, 26]. Dette skal ses i kontrast til, at den endogene kortisonproduktion selv ved svær stress sjældent overstiger 200 mg [13, 14]. Den indgroede kliniske praksis byggede således overvejende på kasuistikker snarere end randomiserede kontrollerede studier [27].

I 1973 undersøgte *Kehlet & Binder* 104 glukokortikoidbehandlede patienter, der gennemgik kirurgi uden supplerende glukokortikoid [28]. Der blev under de kirurgiske indgreb fundet syv tilfælde af kortvarig hypotension, som ikke kunne tilskrives blodtab, men som remitterede spontant eller responderede på væskeindgift.

Kun en patient fik hypotension med samtidig lavt plasmakortisolniveau, som krævede hydrokortisonindgift [19]. *Kehlet* estimerede i 1975 den daglige endogene kortisolproduktion i forbindelse med kirurgisk stress til at være 50 mg ved mindre og 75-150 mg ved større kirurgi [13]. På denne baggrund konkluderede man, at alle patienter burde få 25 mg hydrokortison ved anæstesiinduktion og ved større kirurgisk stress tillige 100 mg hydrokortison pr. døgn, indtil mave-tarm-funktionen gør genoptagelse af den vanlige perorale dosering mulig. I en litteraturgennemgang fra 1976 vedrørende kirurgi hos glukokortikoidbehandlede patienter konkluderede man, at forekomst af postoperativ hypotension i langt de fleste tilfælde kunne tilskrives blødning eller sepsis snarere end glukokortikoidmangel [29]. Kun tre tilfælde af perioperativ hypotension kunne sikkert tilskrives akut binyrebarkinsufficiens [13, 14, 19, 26]. Problemet eksisterer således, men er sjældent. Den sande incidens af perioperativ akut binyrebarkinsufficiens er svær at fastslå pga. den udbredte anvendelse af perioperativ glukokortikoidsubstitution [19].

I 1986 udsatte *Udelsman et al* bilateralt adrenalektomerede aber for glukokortikoidbehandling i fire måneder, hvorefter dyrene blev delt i tre grupper og fik forskellige glukokortikoidregimer fire dage forud for en kolecystektomi [16]. En gruppe fik en fysiolo-

gisk dosis, en gruppe en subfysiologisk dosis (en tiendedel af fysiologisk dosis) og en gruppe en suprafysiologisk dosis (ti gange fysiologisk dosis). Gruppen, som fik subfysiologiske doser, havde lavt blodtryk og høj mortalitet, mens der hos de to andre grupper ikke fandtes nogen forskel i prævalensen af hypotension eller postoperative komplikationer.

Man har i flere publikationer foreslået en dosisreduktion i forhold til tidligere rekommandationer. Ifølge en konsensusartikel fra 1994 bør der gives følgende hydrokortisonækvivalente daglige doser: 25 mg ved mindre kirurgisk stress, 50-75 mg i 1-2 dage ved moderat kirurgisk stress og 100-150 mg i 2-3 dage ved større kirurgisk stress [14]. Patientens sædvanlige steroiddosis indgår i regimet. Lignende regimer anbefales af andre forfattere [3-7, 9, 25, 26].

Glowniak & Loriaux foretog i 1997 et dobbeltblindet studie med 17 patienter, som var i behandling med prednisolon (> 5 mg/dag i minimum to måneder) og alle havde biokemisk verificeret binyrebarkinsufficiens [30]. Patienterne blev præoperativt randomiseret til i.v. givet kortisol [14] eller isotont saltvand foruden vanlig prednisolondosis. En patient i interventionsgruppen fik hypotension postoperativt og blev behandlet med i.v. givet kortikosteroid. Hypotensionen var sandsynligvis udløst af opioidoverdosering og inadækvat væskeindgift under operationen.

En patient i kontrolgruppen fik perioperativ hypotension, som responderede på væskeindgift [2].

I 1999 gennemførte *Thomason et al* et dobbeltblindet studie med 20 hjerte- eller nyretransplanterede patienter, som foruden en række immunosuppressiva var i fast behandling med prednisolondoser på 5-15 mg/dag [31]. Patienterne blev randomiseret til enten i.v. givet hydrokortison eller placebo forud for gingivektomi foretaget under lokalbedøvelse. En patient i interventionsgruppen fik hypotension forud for påbegyndelse af studiet, hvilket blev tolket som en bivirkning i forbindelse med patientens antidepress-



FAKTABOKS

I Danmark foretages der årligt mere end 1,6 mio. kirurgiske indgreb.

Ca. 1,1% af den danske befolkning er i fast peroral glukokortikoidbehandling.

Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for eller konsensus om, hvorvidt der bør gives supplerende perioperativ glukokortikoidbehandling.

Såfremt supplerer vælges, kan dette gøres ved at bibeholde den sædvanlige perorale prednisolonbehandling med tillæg af hydrokortison, afhængigt af det kirurgiske stressniveau.

sivbehandling [2]. Forfatterne konkluderede, at supplerende perioperativ behandling med glukokortikoid ikke er obligat hos disse patienter [31].

Både *Glowniak & Loriaux* og *Thomason et al* fandt, at der hos patienter med sekundær binyrebarkinsufficiens ikke udvikledes hypotension eller takykardi, såfremt de fik deres sædvanlige prednisolondosis forud for det kirurgiske indgreb. Dette tyder på, at HPA-suppression (målt biokemisk) forekommer, men sjældent er klinisk relevant [30, 31].

I flere undersøgelser af kortikosteroidbehandlede patienter, der har været udsat for kirurgiske indgreb, fandt man hverken perioperativ hypotension eller andre komplikationer, når patienterne bibeholdt den sædvanlige dosering [27, 33-36]. Dette til trods

for, at mange patienter i disse undersøgelser havde biokemisk påvirket binyrebarkfunktion [2].

I en Cochraneanalyse fra 2009 angives det på baggrund af to randomiserede, kontrollerede studier [30, 31] og fem prospektive kohortestudier [27, 33-36], at der hverken er tilstrækkelig evidens for eller imod rutinemæssig brug af supplerende perioperativ glukokortikoidbehandling [2]. Det konkluderes, at størstedelen af patienterne med binyrebarkinsufficiens pga. terapeutiske doser af kortikosteroid formentlig blot kan bibeholde den sædvanlige perorale dosis, og at supplerende glukokortikoidbehandling er unødvendig [2]. Den behandlende kirurg/anæstesiolog bør dog ved volumenrefraktær hypotension igangsætte hydrokortisonbehandling helst forudgået af en synactentest. Præoperative funktionstest af binyrebarken (synactentest, insulinstresstest etc.) anbefales ikke, da man ikke med dem kan forudse, hvilke patienter der vil få akut binyrebarkinsufficiens. Patienter, som får fysiologiske doser glukokortikoid pga. primær sygdom i HPA-aksen skal dog substitueres perioperativt. Samme konklusion findes i et systematisk review fra 2008 [19].

Kronisk glukokortikoidbehandling i suprafysiologiske doser fører til udvikling af sekundær binyrebarkinsufficiens. Graden af insufficiens afhænger af dosis, behandlingsvarighed og administrationsform [2, 14, 35, 37]. Doser på 5 mg prednisolon/døgn eller mindre medfører sædvanligvis ingen suppression [2, 7-9, 38]. Mht. behandlingsvarighed kan suppression opstå så tidligt som en uge efter påbegyndelse af be-

TABEL 1

Vejledende værdier for glukokortikoider, modificeret efter [5] og [8].

Generisk navn (handelsnavn)	Relativ potens ift. endogen kortisol	Ækvivalent dosis,	
		peroralt eller intravenøst, mg	Biologisk halveringstid, t.
Hydrokortison (Hydrocortison, Solu-Cortef)	1	20	8-12
Methylprednisolon (Medrol, Solu-Medrol)	5	4	18-36
Prednisolon/prednison (Prednisolon/Prednison)	4	5	18-36
Dexamethason (Dexamethason/Fortecortin)	25	0,75	36-54

TABEL 2

Perioperativt behandlingsregime med glukokortikoid, modificeret efter [14] og [25].

Behandlingsregime	Aktuel prednisolonbehandling ^a		Højdosismunnsuppression, > 50-60 mg/døgn	Primær binyrebarkinsufficiens	Nylig prednisolonbehandling	
	≤ 5 mg/døgn	> 5 mg/døgn i > 3 uger			< 3 mdr.	≥ 3 mdr.
Sædvanlig peroral dosis (om morgenen) ^b	Se Tabel 3	Sædvanlig peroral dosis (om morgenen) ^b	Konfereres præoperativt med endokrinolog	Som ved »aktuel prednisolonbehandling«	Ingen perioperativ glukokortikoidbehandling nødvendig	

a) Eller ækvivalente glukokortikoiddoser (se Tabel 1). b) Eller ækvivalent intravenøs dosis.

TABEL 3

Valg af behandlingsregime med glukokortikoid afhængig af kirurgi^a, modificeret efter [14] og [25].

Operation	Vanlig morgendosis ^b	Ved induktion ^c	Operationsdøgnet ^d	Efterfølgende døgn
Minor ^e	Ja	Ikke yderligere	Ikke yderligere	Vanlig
Moderat ^f	Ja	25 mg hydrokortison	25 mg hydrokortison/8 t.	Vanlig
Major ^g	Ja	50 mg hydrokortison	50 mg hydrokortison/8 t.	Vanlig + 25 mg hydrokortison/8 t. i et døgn, herefter vanlig dosis

a) Forudsætter ukompliceret postoperativt forløb. Ved komplikationer eller symptomer/fund forenelig med binyrebarkinsufficiens konfereres med endokrinolog. b) Eller ækvivalent intravenøs dosis. c) Såfremt vanlig morgendosis prednisolon ikke er givet, gives ækvivalent intravenøs dosis her. d) Mest fysiologisk gives hydrokortison som kontinuerlig infusion. Ellers hver 6.-8. t. e) F.eks. artroskopi, appendektomi, laparoskopi (galde, hernier, gynækologi). f) F.eks. hemikolektomi, abdominal hysterektomi, total knæ- eller hoftealloplastik. g) F.eks. hjerte- eller thoraxkirurgi, Whipple-operation, øsofagastrektomi, proktokolektomi.

handlingen [2, 14], men ses sjældent før efter tre uger [3, 8]. Normaliseringen af binyrebarkfunktionen efter behandlingsstop kan tage fra et par dage op til et år [2, 6, 8, 9, 37, 38]. Et anslået sikkert interval er 2-3 måneder efter ophørt behandling [18, 25]. Også lokalbehandling med højdosisinhalation eller potente cremer kan medføre suppression, om end dette er usædvanligt [5-7, 10, 37]. Døgn dosis hydrokortison bør ikke overstige 200 mg [5, 10, 12].

Excessiv brug af glukokortikoider ved kirurgi kan være u hensigtsmæssig pga. potentielle bivirkninger i form af forsinket sårheling, øget infektionsrisiko, nedsat glukosetolerans, elektrolytforstyrrelser og interaktion med farmaka som f.eks. pancuronium [6, 14, 25]. Desuden kan der ses ødemer, vægtstigning, hypertension og psykiatriske bivirkninger samt osteoporose ved langtidsbehandling [2, 3, 32]. Selv kortvarig højdosisteroidbehandling kan være forbundet med komplikationer i form af akut psykose og svær hyperglykæmi [178].

KONKLUSION

Der er på nuværende tidspunkt ingen konsensus om, hvorvidt der perioperativt bør gives supplerende glukokortikoid til patienter, som er i kronisk glukokortikoidbehandling (Tabel 1), men ikke lider af primære hypofyse-binyrebark-relaterede sygdomme. Litteraturen støtter ikke rutinemæssig supplerende indgift, så længe den sædvanlige perorale dosering bibeholdes, og kirurgen og anæstesiologen er opmærksomme på perioperative tegn på akut binyrebarkinsufficiens. I tilfælde heraf behandles der med hydrokortison.

I ventetiden på yderligere evidens kan man vælge en tilgang som skitseret i Tabel 2 og Tabel 3. Den sædvanlige perorale prednisolonbehandling bibeholdes for at holde grundsygdommen i ro, og der gives tillæg af hydrokortison afhængigt af det kirurgiske stressniveau. Indikationer for rutinemæssig perioperativ glukokortikoidsubstitution er fast prednisolonbehandling > 5 mg/døgn i mere end tre uger eller ophør med dette inden for tre måneder. Patienter, der er i glukokortikoidbehandling og ikke opfylder ovenstående, substitueres ikke rutinemæssigt, men observeres for kliniske tegn på binyrebarkinsufficiens og substitueres, såfremt disse opstår. Behandlingen af patienter med kendte hypofyse/binyresygdomme (insufficiens såvel som hypersekretion) konfereres præoperativt med en endokrinolog.

KORRESPONDANCE: Erik Lerkevang Grove, Hjertemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgårdvej 100, 8200 Aarhus N.
E-mail: erikgrove@dadlnet.dk

ANTAGET: 6. marts 2012

FØRST PÅ NETTET: 2. april 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen – 2009. http://www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Behandling_ved_sygehuse/DSNS.aspx (30 dec 2011).
2. Yong SL, Marik P, Esposito M et al. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD005367.
3. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
4. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
5. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *MJA* 2008;188:409-13.
6. Lamberts SWJ, Bruining HA, DeJong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
7. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:367-83.
8. Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. *Med Clin North Am* 2001;85:1311-7.
9. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-40.
10. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005; 292:2481-8.
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
12. Arafah BM. Hypothalamic-pituitary-adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3725-45.
13. Kehlet H. A Rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. *Acta Anaesth Scand* 1975;19:260-4.
14. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J et al. Perioperative glucocorticoid coverage. *Ann Surg* 1994;219:416-25.
15. Chernow B, Alexander R, Smallridge RC. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-8.
16. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT et al. Adaptation during surgical stress. *J Clin Invest* 1986;77:1377-81.
17. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1520-3.
18. Plumpton FS. Corticosteroid treatment and surgery: an investigation of the indications for steroid cover. *Anaesthesia* 1969;24:3-18.
19. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. *Arch Surg* 2008;143:1222-6.
20. Addison T. On the constitutional and local effects of diseases of the suprarenal capsules. London: Samuel Highley, 1855. <http://wehner.org/addison/x1.htm> (30. dec 2011).
21. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;50:137.
22. Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA* 1952;149:1542-3.
23. Lewis L, Robinson RF, Yee J et al. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone infusion. *Ann Intern Med* 1953;39:116-25.
24. Nicholson G, Burrin M, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia* 1998;53:1091-104.
25. Symreng T, Karlberg BE, Kågedal B et al. Physiological cortisol substitution of long-term steroid-treated patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 1981;53:949-53.
26. Bromberg JS, Baliga P, Cofer JB et al. Stress steroids are not required for patients receiving a renal allograft and undergoing operation. *J Am Coll Surg* 1995;180:532-6.
27. Kehlet H, Binder C. Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. *Br J Anaesth* 1973;45:1043-8.
28. Kehlet H. Clinical course and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated surgical patients. København: FAD's Forlag, 1976.
29. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997;121:123-9.
30. Thomason JM, Girdler NM, Kendall-Taylor P et al. An investigation into the need for supplementary steroids in organ transplant patients undergoing gingival surgery. *J Clin Periodontol* 1999;26:577-82.
31. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotrophin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-30.
32. Shapiro R, Carrol PB, Tzakis AG et al. Adrenal reserve in renal transplant recipients with cyclosporine, azathioprine and prednisone immunosuppression. *Transplantation* 1990;49:1011-3.
33. Bromberg JS. Adrenal suppression and steroid supplementation in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991;51:385-90.
34. Friedman RJ. Use of supplemental steroids in patients having orthopaedic operations. *J Bone Joint Surg* 1995;77A:1801-6.
35. Mathis AS, Shah NK, Mulgaonkar S. Stress dose steroids in renal transplant patients undergoing lymphocele surgery. *Transplant Proceed* 2004;36:3042-5.
36. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671-6.
37. LaRochelle GE Jr, LaRochelle AG, Ratner RE et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993;95:258-64.