

Glukokortikoidbehandling kan behöva justeras vid operation

Sjukhusövergripande riktlinje minskar risken för binjurebarkssvikt

SANDRA JONMARKER, ST-läkare, anesthesi och intensivvårdskliniken, Södersjukhuset, Stockholm sandra.jonmarker@sodersjukhuset.se
DANIEL SMOLE, specialistläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Centralsjukhuset, Karlstad

JAN CALISSENDORFF, med dr, överläkare, endokrinsektionen, VO internmedicin, Södersjukhuset, Stockholm

En patient som 2011 vårdades på Södersjukhuset i Stockholm drabbades av medvetandesänkning och hypotoni på grund av att han inte fick sin medicinering med hydrokortison i samband med operation. Patienten hade, förutom en fraktur, tidigare känd hypofyssvikt som krävde substitutionsbehandling med hydrokortison. Patienten behövde hydrokortisoninfusion och invasivt andningsstöd innan han återhämtade sig.

Det gjordes en händelseanalys, och slutsatsen var att vi på Södersjukhuset behövde en sjukhusövergripande riktlinje för perioperativ medicinering med glukokortikoider.

SYFTE

Syftet med denna artikel är att presentera en tydlig riktlinje för perioperativ hantering av patienter som riskerar att drabbas av glukokortikoidbrist.

Glukokortikoidbrist kan uppstå vid huvudsakligen tre olika tillstånd: klassisk binjurebarkssvikt (grupp 1) och binjurebarkssvikt sekundär till hypofys-/hypotalamussvikt (grupp 2) samt vid sjukdomstillstånd då patienter medicinerar med glukokortikoider i immunmodulerande syfte (grupp 3) (Fakta 1). Om patienter i grupp 1 och 2 ska genomgå operation, är det viktigt att samråda med endokrinolog eller internmedicinare. Flertalet av patienter som medicinerar med glukokortikoider tillhör grupp 3, och för dessa patienter vill vi presentera en riktlinje som är enkel att följa.

METOD

En litteraturgenomgång gjordes, och i samråd med erfarna anesthesiologer, internmedicinare och sjuksköterskor togs en riktlinje fram. Målet var att ge rätt patient rätt mängd glukokortikoider för att undvika såväl symtom på binjurebarksinsufficiens (Fakta 2) som biverkningar av glukokortikoider (Fakta 3).

RESULTAT

Bakgrunden till att ge hög dos glukokortikoider vid anesthesiinduktion, sk stressdos, till patienter som medicinerar med glukokortikoider är två artiklar från 1950-talet. Den ena artikeln beskriver en 34-årig man med svår reumatoid artrit, vars behandling med motsvarande 35–96 mg hydrokortison

FAKTA 1. Glukokortikoidbrist ses vid olika tillstånd

1: Klassisk binjurebarkssvikt

Klassisk binjurebarkssvikt, Addisons sjukdom, har en incidens på 1/100 000/år. I Sverige har totalt ca 1 300 patienter denna diagnos [1]. Dessa personer har nedsatt glukokortikoid- och aldosteronproduktion och kan bli allvarligt sjuka om de inte får sin ersättnings-terapi eller utsätts för stress och inte får ökad dos.

Därför bär en del patienter ett sk Addison-kort som informerar om behovet, vilket tidigare beskrivits i Läkartidningen [2]. Dessa patienter bör handläggas i samråd med endokrinolog, alternativt medicinkonsult om endokrinolog inte finns tillgänglig.

2: Binjurebarkssvikt sekundär till hypofys-/hypotalamussjukdom

Hur många som lider av binjurebarkssvikt sekundär till hypofys-/hypotalamussjukdom är osäkert. Dessa patienter har normala nivåer av mineralkortikoider men kan ha andra symtom på grund av brist på övriga hypofys-/hypotalamushormoner.

Patienterna behöver ersättning med glukokortikoider,

perioperativt eller vid annan stress, i ökade doser. De bör handläggas i samråd med endokrinolog, alternativt medicinkonsult om endokrinolog inte finns tillgänglig.

3: Glukokortikoidbehandling i immunmodulerande syfte

Ett större antal svenska patienter, ca 200 000, medicinerar årligen i >3 veckor med glukokortikoider i immunmodulerande syfte på grund av inflammatorisk eller immunologisk sjukdom [3]. Glukokortikoidbehandling kan vara avgörande vid livshotande sjukdomar.

Vid långvarig behandling kan den endogena glukokortikoidproduktionen undertryckas via återkopplingsmekanismer som leder till sänkt nivå av adrenokortikotrop hormon, ACTH. Nivåerna av mineralkortikoider är inte påverkade.

Risken för att dessa patienter ska få glukokortikoidbrist i samband med akut stress är svårare att förutsäga än för ovanstående grupper. Troligen beror det bl a på variationer i glukokortikoidreceptorn [4], och substitutionsbehovet vid stress är inte självklart.

FAKTA 2. Symtom på binjurebarksinsufficiens

- Hypovolemi
- Hypotoni
- Hypoglykemi
- Nedsatt antiinflammatoriskt svar
- Hyponatremi

FAKTA 3. Biverkningar av glukokortikoider [5]

Vanliga biverkningar, 1/10–1/100

- Ödem
- Hypertoni
- Hjärtinkompensation
- Muskelatrofi
- Hypokalemi
- Natriumretention
- Petekier
- Osteoporos
- Hämning av immunförsvaret
- Försämring av diabetes mellitus

Mindre vanliga biverkningar, 1/100–1/1 000

- Tromboser
- Ulkus
- Hudatrofier
- Aktivering av tidigare psykiska störningar
- Psykiska besvär, tex humörpåverkan, oro, sömnsvårigheter

SAMMANFATTAT

I Sverige medicinerar 200 000 patienter med glukokortikoider i immunmodulerande syfte.

Glukokortikoider har vanliga och allvarliga biverkningar, men brist kan utlösa livshotande tillstånd.

Genomgång av studier visar att ingen extra stressdos behövs vid elektiv kirurgi om patienten kan ta sin vanliga dos.

Intravenös glukokortikoidsubstitution ska ges vid akuta operationer eller vid misstanke om att patienten inte fått sin dagliga dos, inte kan svälja eller har misstänkt nedsatt upptag från tarmen.

Alla patienter som behandlas med glukokortikoider måste, oavsett dos, övervakas avseende tecken på binjurebarkssvikt.

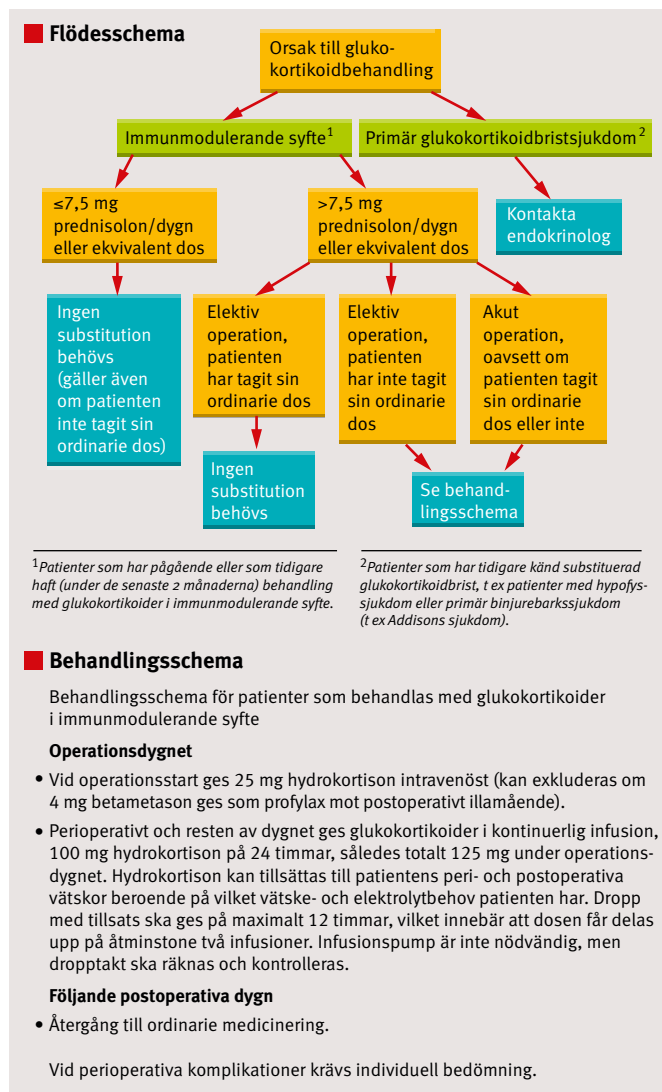
KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL I. Sammanställning av artiklar om preoperativ utsättning av medicinering med glukokortikoider.

Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Typ av kirurgi	Behandlingsmängd och -längd hos interventionsgruppen omvandlat till prednisolon	Tid utan glukokortikoider preoperativt	Kliniskt resultat	Laboratorie-resultat
Jasani 1968	Prospektiv fall-kontrollstudie	41, varav 20 kontroller	Knäkirurgi	6–13 mg, 6 månader–8 år	>18 timmar	Preoperativt något lägre blodtryck hos patienter med glukokortikoid-behandling men ingen skillnad peri- eller postoperativt. En patient utvecklade hypotoni som krävde behandling med glukokortikoider	Den endogena glukokortikoidfrisättningen ökade i båda grupperna men signifikant mindre i den grupp som medicinerade med glukokortikoider
Kehlet 1973	Prospektiv studie utan kontroller	104	74 stor kirurgi, 30 mindre kirurgi	5–80 mg, 1 månad–20 år	36 timmar	7 patienter med hypotoni, varav 6 hämtade sig spontant eller med vätska. En patient behövde behandling med glukokortikoider	Inget samband hittades mellan postoperativ hypotoni och kortisolbrist mätt i plasma

TABELL II. Sammanställning av artiklar om preoperativ medicinering med endast ordinarie dos prednisolon eller omvandlat till prednisolon.

Författare, år	Studie-design	Antal patienter	Typ av kirurgi	Behandlingsmängd/dygn och -längd hos interventionsgruppen omvandlat till prednisolon	Kliniskt resultat	Laboratorie-resultat
Shapiro 1990	Prospektiv studie utan kontroller	13	Allograft nefrektomi	5–20 mg, 21 dagar–5 år	Inga symtom på binjurebarkssvikt	Hos 6 patienter (46 %) var Synacthen-test patologiskt
Bromberg 1991	Prospektiv studie utan kontroller	40	Blandade kirurgiska interventioner	5–10 mg, ingen behandlingstid uppgiven	Inga symtom på binjurebarkssvikt	Hos 25 patienter (62 %) var Synacthen-test patologiskt. Urinkortisol var förhöjt eller i övre delen av referensområdet vid sjukhusinläggning hos alla patienter förutom 1
Bromberg 1995	Prospektiv studie utan kontroller	52	Blandade kirurgiska interventioner	5–15 mg, 2 månader–13 år	Inga symtom på binjurebarkssvikt	Samtliga patienter hade ökad halt av glukokortikoider i urinen jämfört med deras egna normala, »ostressade« nivåer
Friedman 1995	Prospektiv studie utan kontroller	28	Stor ortopedisk kirurgi	1–20 mg, 2 månader–32 år	Inga symtom på binjurebarkssvikt	19 patienter (73 %) ökade sin endogena produktion av glukokortikoider mätt i urinen som svar på kirurgisk stress
Glowniak 1997	Randomiserad fall-kontrollstudie	18, varav 12 fick enbart ordinarie dos och 6 fick ordinarie dos + stressdos	Stor kirurgi	5–60 mg, 2 månader–20 år	1 patient i vardera gruppen utvecklade hypotoni, båda fick volymbehandling med god effekt. Inget av fallen bedömdes bero på binjurebarkssvikt	–
Thomason 1999	Randomiserad fall-kontrollstudie	20, de var sina egna kontroller: vid en operation fick de ordinarie dos och vid en annan ordinarie dos + stressdos	Tandköttsplastik	5–15 mg, ingen behandlingstid uppgiven	Inga symtom på binjurebarkssvikt	–
Mathis 2004	Retropektiv fall-kontrollstudie	58, varav 38 fick enbart sin ordinarie dos och 20 fick stressdos	Lymfocelekirurgi	15,9 mg (medeldos), ingen behandlingstid uppgiven	Inga symtom på binjurebarkssvikt. Ingen skillnad i morbiditet mellan grupperna	Blodglukosnivåer var signifikant högre i gruppen som fick stressdos



Figur 1. Riktlinje för perioperativ medicinerings med glukokortikoider som tillämpas vid Södersjukhuset, Stockholm.

dagligen sedan 8 månader hade satts ut 48 timmar före en höftplastikoperation [6]. Nästan direkt postoperativt började blodtrycket sjunka trots volymtillförsel och behandling med vasopressorer. Patienten utvecklade lufthunger och feber, blev medvetslös och dog 3 timmar postoperativt. Sjukdomsförloppet komplicerades av en möjlig transfusionsreaktion. Den andra artikeln beskriver en 20-årig kvinna med handikappande reumatoid artrit som medicinerat med motsvarande 50–80 mg hydrokortison dagligen i 5 månader. Hon fick hög feber, sviktade i vitala parametrar och dog 6 timmar efter en bilateral knäoperation [7]. Vid obduktion hittades hos den senare patienten blödningar i binjurerna, och hos båda patienterna hittades histologiska förändringar som tydde på binjureatrofi. Slutsatsen blev att de avlidit av binjurebarkssvikt.

I Tabell I och II sammanfattas nio publikationer [8-16], där effekten av utebliven stressdos av glukokortikoider perioperativt studerats. I två av studierna hade glukokortikoider satts ut före operationen, och i sju av studierna (varav två randomiserade kontrollerade studier) fick patienterna behålla sin vanliga dos.

Av de totalt 328 studerade patienterna som inte fick stressdos utvecklade 2 patienter kliniska tecken på binjurebarkssvikt – hypotoni som inte hävdades med vätsketillförsel och som normaliserades efter tillförsel av glukokortikoider [8, 9]. Pa-

TABELL III. Ekvivalenta doser avseende antiinflammatorisk effekt vid byte mellan de vanligaste glukokortikoidpreparaten [23].

Glukokortikoidpreparat	Ekvivalenta doser avseende antiinflammatorisk effekt, mg
Hydrokortison (omvandlas till kortisol)	100
Prednisolon	25
Betametason	3
Dexametason	4
Metyprednisolon	20

tienterna hade fått sin ordinarie glukokortikoiddos utsatt 48 respektive 36 timmar preoperativt.

Av de 328 patienterna genomgick 69 preoperativt Synacthen-test, dvs de fick artificiellt ACTH injicerat intravenöst och det endogena kortisolsvaret mättes [10, 11, 14]. Av dessa 69 hade 43 patienter (62 procent) patologiskt svar men ingen utvecklade kliniska symtom på binjurebarkssvikt.

I en studie [17] undersöktes hur länge efter avslutad medicinerings med glukokortikoider som patienter fortsatt bör anses ha risk för att utveckla binjurebarkssufficiens. Studien kom fram till att risken var mycket liten om behandlingen hade avslutats >2 månader tidigare.

I en annan studie [18] undersöktes vilken dos glukokortikoider som patienter behöver ges intravenöst om de inte får sin dagliga dos, inte kan svälja eller har misstänkt nedsatt upptag från tarmen. Slutsatsen blev att 25 mg hydrokortison intravenöst vid induktion och ytterligare 100 mg hydrokortison över påföljande dygn är tillräckligt.

I ett annat försök jämfördes kortisolsvaret vid stor kirurgi hos patienter med långvarig glukokortikoidbehandling och patologiskt Synacthen-test med patienter som inte medicinerade med glukokortikoider [19]. 25 mg hydrokortison vid induktion och ytterligare 100 mg över operationsdygnet gjorde att de glukokortikoidbehandlade patienterna hade signifikant högre nivå av plasmakortisol 2 timmar efter induktion, och under dygnets följande timmar kunde ingen skillnad visas. Av detta drogs slutsatsen att denna mängd hydrokortison var fullt tillräckligt.

Patienter som behandlades med ≤5 mg prednisolon dagligen visade i en studie normalt svar vid provokation av binjurebarken med Synacthen-test [20]. För att säkert kunna visa nedsatt adrenokortikalt svar mätt i plasma krävdes >5 års behandling vid doser på minst 7,5 mg prednisolon dagligen [9].

SLUTSATS

Så länge patienterna kan ta sin vanliga dos räcker denna behandling vid elektiv kirurgi. Om patienterna har avslutat sin behandling >2 månader tidigare eller har missat sin dagliga dos, om den är låg (≤7,5 mg prednisolon eller motsvarande dagligen, Tabell III), förväntas den endogena produktionen vara tillräcklig. Studieresultaten var samma vid stor och liten kirurgi varför vi behandlar patienterna lika oavsett vilken operation de genomgår. Synacthen-test före operationen tillför inget, eftersom flera patienter i studierna hade patologiskt svar på testet utan att ha kliniska symtom.

Andra författare har vid tidigare litteraturgenomgångar kommit fram till samma eller liknande slutsats [18, 21, 22], men resultaten tål att påminnas om.

Södersjukhusets riktlinje

Utifrån detta resultat har vi på Södersjukhuset utarbetat en sjukhusövergripande riktlinje som gäller sedan sommaren 2013 (Figur 1). Om det bedöms att patienten behöver substitution, är 25 mg hydrokortison intravenöst vid anestesiinduktion följt av 100 mg hydrokortison över operationsdygnet till-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

räckligt. Om 4 mg betametason ges vid anestesistart för att förebygga illamående, ersätter det 25 mg hydrokortison. I Södersjukhusets riktlinje har vi valt att ge hydrokortison som kontinuerlig infusion, men det går även bra att dela upp dosen och ge intermitterande injektioner över dygnet.

Sedan införandet av riktlinjen har inget fall av binjurebarkssvikt under den perioperativa perioden rapporterats hos patienter med glukokortikoidbehandling i immunmodulerande syfte. Förhoppningsvis leder riktlinjen till färre risker med glukokortikoidsubstitution och större säkerhet för patient och behandlande läkare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Eva Joelsson-Alm och Gunilla Sundelin, båda Stockholm, har hjälpt till att utforma riktlinjen för perioperativ tillförsel av glukokortikoider.*

SUMMARY

In Sweden 200 000 patients annually receive corticosteroid treatment for inflammatory and immunological diseases. Corticosteroid treatment has adverse effects that are common and serious, but lack of corticosteroids can be life threatening. Supplemental perioperative corticosteroid treatment, stress dose, was prompted by two case reports in the 1950s describing patients on corticosteroid treatment that died after surgery. A review of studies identified 328 surgical patients on corticosteroid treatment who did not receive a stress dose. Two of these patients developed clinical symptoms of adrenal insufficiency and they had not received any corticosteroids for 36 and 48 hours respectively. None of the patients receiving their usual daily dose of corticosteroid developed signs of adrenal insufficiency. Since mid 2013 a guideline at Södersjukhuset, Stockholm, dictates exclusion of stress dose to patients who undergo elective surgery and are able to take their usual daily oral dose of corticosteroids. If the daily dose has not been taken glucocorticoids should be given as iv infusion. All patients on corticoid treatment should be monitored for signs of adrenal insufficiency.

REFERENSER

- Björnsdottir S, Sundström A, Ludvigsson JF, et al. 2013;98(5):2009-18.
- Dahlqvist P, Bensing S, Ekwall O, et al. Nationellt kort vid binjurebarkssvikt. Nytt varningskort kan leda till bättre handläggning och ökad patientsäkerhet. Läkartidningen. 2011;108(44):2226-7.
- Calissendorff J, Blomqvist H. Sekundär kortisolsvikt – ett underdiagnostiserat tillstånd. Läkartidningen. 2007;104(41):2965-8.
- DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;81(2):103-22.
- Fass. Solu-Cortef. Produktbeskrivning. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19580213000014>.
- Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. JAMA. 1952;149(17):1542-3.
- Lewis L, Robinson RF, Yee J, et al. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. Ann Intern Med. 1953;39(1):116-26.
- Jasani MK, Freeman PA, Boyle JA, et al. Cardiovascular and plasma cortisol responses to surgery in corticosteroid-treated R. A. patients. Acta Rheumatol Scand. 1968;14(1):65-70.
- Kehlet H, Binder C. Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. Br J Anaesth. 1973;45(10):1043-8.
- Shapiro R, Carroll PB, Tzakis AG, et al. Adrenal reserve in renal transplant recipients with cyclosporine, azathioprine, and prednisone immunosuppression. Transplantation. 1990;49(5):1011-3.
- Bromberg JS, Alfrey EJ, Barker CF, et al. Adrenal suppression and steroid supplementation in renal transplant recipients. Transplantation. 1991;51(2):385-90.
- 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(5):532-6.
- Friedman RJ, Schiff CF, Bromberg JS. Use of supplemental steroids in patients having orthopaedic operations. J Bone Joint Surg Am. 1995;77(12):1801-6.
- Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. Surgery. 1997;121(2):123-9.
- Thomason JM, Girdler NM, Kendall-Taylor P, et al. An investigation into the need for supplementary steroids in organ transplant patients undergoing gingival surgery. A double-blind, split-mouth, cross-over study. J Clin Periodontology. 1999;26(9):577-82.
- Mathis AS, Shah NK, Mulgaonkar S. Stress dose steroids in renal transplant patients undergoing lymphocele surgery. Transplant Proc. 2004;36(10):3042-5.
- Plumpton FS, Besser GM, Cole PV. Corticosteroid treatment and surgery. I. An investigation of the indications for steroid cover. Anaesthesia. 1969;24(1):3-11.
- Kehlet H. A rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. A short review. Acta Anaesthesiol Scand. 1975;19(4):260-4.
- Symreng T, Karlberg BE, Kagedal B, et al. Physiological cortisol substitution of long-term steroid-treated patients undergoing major surgery. Br J Anaesth. 1981;53(9):949-54.
- 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(3):258-64.
- Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. Anaesthesia. 1998;53(11):1091-104.
- Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. Arch Surg. 2008;143(12):1222-6.
- Netter FH. Endocrine system and selected metabolic diseases. CIBA Collection of medical illustrations, Vol 4. Teterboro, NJ: ICON Learning Systems; 1965.