

Primær binyrebarksvikt – årsaker, diagnostikk og behandling

Sammendrag

Bakgrunn og metode. Artikkelen omhandler primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom), med vekt på substitusjonsbehandling. Den er basert på nyere internasjonal litteratur og forfatternes egne erfaringer.

Resultater og fortolkning. Addisons sykdom skyldes oftest autoimmun destruksjon av binyrebarken. Sykdommen er sjelden (prevalens 14 per 100 000 innbyggere), men er ofte en differensialdiagnose ved utredning av tretthet, slapphet og vektnedgang. I Norge består glukokortikoidbehandling av kortisonacetat eller syntetiske glukokortikoider (prednisolon eller deksametason). Basert på nyere studier bør startdosen for kortisonacetat være 25 mg daglig (12,5 + 6,25 + 6,25 mg eller 12,5 mg × 2). Mangelen på mineralokortikoider behandles med fludrokortison 0,05–0,2 mg en gang daglig. Tilskudd av binyrebarkandrogen i form av 20–50 mg dehydroepiandrosteron har vært studert, men det er svake indikasjoner på gunstige effekter, og substitusjonsbehandling med androgen anbefales ikke.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Kristian Løvås
kristian.lovås@helse-bergen.no

Martina Moter Erichsen
Eystein S. Husebye
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
og
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Kristian J. Fougner
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Johan Svartberg
Medisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Bjarne Mella
Medisinsk avdeling
Sykehuset Østfold Fredrikstad

Anne Grethe Myhre
Barnekliviken
Rikshospitalet

Jens Petter Berg
Hormonlaboratoriet
Aker universitetssykehus

Dagfinn Aarskog
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Thomas Addison beskrev i 1855 et klinisk syndrom med anemi, slapphet, svak puls, irritabel tarm og en merkelig fargeforandring i huden, som han koblet til sykdom i binyrene. Nå er det velkjent at syndromet skyldes binyrebarksvikt, som medfører mangel på aldosteron, kortisol, og binyreandrogen (1). Aldosteron spiller en nøkkelrolle i vann- og saltbalansen og er avgjørende for å opprettholde blodtrykket. Kortisol er viktig i reguleringen av energimetabolismen, beinmetabolismen og modulering av immunologiske funksjoner, og har effekter på nevroner (2). Binyreandrogenene dehydroepiandrosteron (DHEA), dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) og androstendion er forstadier for kjønnshormoner (3).

Årsaker

Tidligere var tuberkulose den vanligste årsaken til binyrebarksvikt. Anderson og medarbeidere påviste at binyresvikt kunne skyldes autoimmun sykdom (4), som nå er årsaken i 90–95 % av sykdomstilfellene i Norge. I tillegg finnes det en rekke sjeldne årsaker (1, 5) (ramme 1). Mekanismene bak utviklingen av den autoimmune binyrebarksvikten er ikke kjent i detalj (5). Vi vet at det er asso-

siasjon til HLA-haplotypene DR3-DQ2 og DR4-DQ8 (6), og til polymorfier i CTLA-4 genregionen (7). Disse HLA-typene gir også økt risiko for andre organspesifikke autoimmune sykdommer, som diabetes mellitus type 1 og autoimmune thyreoideasykdommer (6). Om lag 50 % av pasientene med Addisons sykdom har såkalte autoimmune polyendokrine syndromer (8) (tab 1).

Symptomer og funn

Addisons sykdom er karakterisert ved hyperpigmentering av hud og slimhinner på områder utsatt for sol og friksjon. Typiske lokalisasjoner er bøyefurer i hendene (fig 1) og slimhinnene i munnen. Mamiller og nævi blir gjerne mørkere. Pasientene kan ha en karakteristisk salthunger. Bortsett fra dette er det få spesifikke symptomer, men alle pasientene er plaget med tretthet, redusert appetitt og vekttap. Hypotensjon og ortostatisme er vanlig, og barn utvikler lett hypoglykemi. Symptomutviklingen går over måneder og av og til år, og det kan ta lang tid før pasientene får stilt diagnosen.

Diagnostikk

Diagnosen kan som regel stilles klinisk og bekreftes ved laboratoriediagnostikk (1, 9). De typiske funnene er lavt kortisolnivå i se-

Ramme 1

Årsaker til primær binyrebarksvikt

Utviklingsforstyrrelser

- Kongenital adrenal hypoplasi
- Enkeltgenmutasjoner (SF-1, DAX-1)
- ACTH-resistens

Destruksjon av binyrene

- Autoimmun adrenalitt
- Adrenoleukodystrofi
- Malignitet
- Blødninger i binyrene (Waterhouse-Friderichsens syndrom)
- Infeksjoner (tuberkulose, HIV, cytomegalovirus, sopp sykdommer)
- Amyloidose
- Hemokromatose
- Adrenalektomi

Defekt steroidsyntese

- Kongenital adrenal hyperplasi
- Mitokondriesykdommer
- Smith-Lemli-Opitz' syndrom
- Familær hyperkolesterolemi
- Medikamenter (ketokonazol)



Figur 1 Typiske pigmentforandringer i hendenes bøyefurer ved Addisons sykdom

rum og kraftig forhøyet nivå av adrenokortikotrop hormont (ACTH), ikke målbart aldosteronnivå og forhøyet plasma-reninkonsentrasjon eller reninaktivitet (PRA). Ved tvil om diagnosen foretas en ACTH-stimulerings-test. Kortisolnivået stiger normalt over 550 nmol/l. Andre typiske laboratoriefunn er hyponatremi, hyperkalemi, normokrom anemi, eosinofili og hyperkalsemi.

Som markør på autoimmun binyresykdom benyttes måling av antistoffer mot en-

zymet 21-hydroksylase (10). Dersom slike antistoffer ikke påvises, må det letes etter andre årsaker i lys av pasientens kliniske status. Vi anbefaler CT-undersøkelse av binyrene for å sjekke tegn til tuberkulose, metastaser eller blødning. Menn kan ha den X-bundne sykdommen adrenoleukodystrofi, som diagnostiseres ved måling av ultralange fettsyrer i serum ved Klinisk kjemisk avdeling, Rikshospitalet og ved genetisk analyse ved Avdeling for medisinsk genetik, Ullevål

universitetssykehus. En annen sjelden X-bunden sykdom med mutasjoner i DAX-1-genet gir kombinasjon av binyrebarksvikt og testikulær hypogonadisme, og kan påvises ved genetisk analyse ved Ullevål universitetssykehus.

Epidemiologi

Prevalensen av Addisons sykdom har variert fra 39 til 140 tilfeller per million innbyggere i ulike studier, med den høyeste rapporterte prevalensen på verdensbasis på Vestlandet (1, 11). Insidensen har sannsynligvis økt, med en gjennomsnittlig insidens siste tiår i Norge på 0,6 tilfeller per 100 000 innbyggere per år. Sykdommen kan debutere i alle aldre, men hyppigst midt i livet. Studieguppen foretar nå en landsomfattende epidemiologisk kartlegging.

Behandling av kronisk binyrebarksvikt

Inntil det i 1929 ble oppdaget at lipidekstrakter av binyrebarken kunne benyttes til å behandle binyrebarksvikt, var sykdommen dødelig. Nå er behandlingsmålet for substitusjonsbehandlingen optimal livskvalitet, lavest mulig risiko for uheldige metabolske effekter, og normalisering av leveutsikter. Mange pasienter med Addisons sykdom under standard substitusjonsbehandling har slapphetssymptomer og redusert stresstoleranse, og en tredel av pasientene er arbeidsuføre (12). Trolig behandles de fleste med høyere doser glukokortikoider enn det som normalt produseres av binyrene (13, 14). Dette kan ha negative effekter, blant annet på beinmetabolismen, og kan medføre redusert vekst hos barn. Mangel på binyreandrogener kan kanskje ha betydning, spesielt for utvikling av postmenopausal osteoporose. Publiserte studier av beintetthet hos pasienter med Addisons sykdom viser imidlertid motstridende resultater (1, 15).

Glukokortikoider

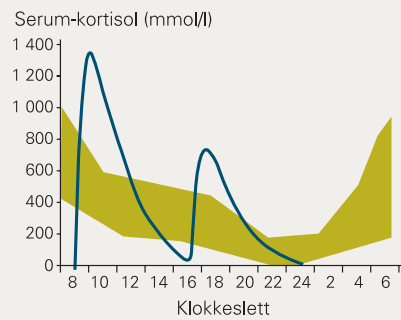
ACTH er viktigste regulator for kortisolproduksjon og -frigjøring. Resultatet er en døgnvariasjon med høye serumverdier sent på natten og gradvis fallende verdier utover dagen (16) (fig 2). Den endogene kortisolproduksjonen antas å være ca. 5,5 og 11 mg/m² kroppsoverflate/dag (1). Den mest brukte glukokortikoidbehandlingen har vært hydrokortison 20 + 10 mg daglig eller kortisonacetat 25 + 12,5 mg. I Norge er kun kortisonacetat (Cortison) tilgjengelig i tablettform. Internasjonalt unngår mange bruk av kortisonacetat siden denne substansen må omdannes til kortisol via leverenzymet 11β-hydroksysteroiddehydrogenase type 1 (11β-HSD1). Mangel på eller variabel aktivitet av dette enzymet kan tenkes å resultere i uforutsigbar kortisoleffekt etter inntak av kortisonacetat, men det er aldri vist at dette er et klinisk problem.

Både hydrokortison og kortisonacetat gir høyt serum-kortisolnivå kort tid etter tablett-

Tabell 1 Manifestasjoner av autoimmune polyendokrine syndromer. De vanligste komponentene i kursiv

Symptomer	Autoimmunt polyendokrint syndrom type 1	Autoimmunt polyendokrint syndrom type 2
Endokrine	<i>Addisons sykdom</i> <i>Hypoparatyroidisme</i> Primær hypogonadisme Diabetes mellitus type 1 Hypotyroidisme	<i>Addisons sykdom</i> <i>Diabetes mellitus type 1</i> <i>Hypotyroidisme</i> Graves' sykdom Primær hypogonadisme Hypoparatyroidisme Hypofysitt
Gastrointestinale	<i>Mukokutan candidiasis</i> Kronisk aktiv hepatitt Malabsorpsjon Munnhulekreft	Cøliaki
Dermatologiske	<i>Mukokutan candidiasis</i> Alopesi Vitiligo	Alopesi Vitiligo Dermatitis herpetiformis
Hematologiske	Pernisjos anemi	Pernisjos anemi Idiopatisk trombocytopen purpura
Nevrologiske	Myopati	Myastenia gravis «Stiff-man-syndrome» Parkinsons sykdom
Andre	Emaljeskader Keratitt Asplenisme	IgA-mangel Serositt Goodpastures syndrom

Figur 2



Normale døgnsvingninger av kortisolkonsentrasjonen i serum og typisk serumnivå etter inntak av kortisonacetat 25 mg + 12,5 mg

inntak, men ofte ikke målbare verdier bare få timer senere. Betydningen av disse svingningene i kortisolnivå er uklar, siden steroidhormonene regulerer gener via kjernereseptorer. Periodene med lavt kortisolnivå har imidlertid vært assosiert til slapphetssymptomer, og dette har ført til anbefalinger om å dele døgndosen i flere små doser. Studier har vist at en døgndose på 20 mg av hydrokortison, for eksempel 10 + 5 + 5 mg daglig, gir en rimelig god kortisolprofil hos de fleste pasientene (13, 14). Dette tilsvarer en døgndose på ca. 25 mg kortisonacetat (12,5 + 6,25 + 6,25 mg). Imidlertid er kortisonbehovet forskjellig fra pasient til pasient, delvis på grunn av egenproduksjon tidlig i forløpet og delvis på grunn av forskjeller i absorpsjon, metabolisme og eliminasjon av medikamentene. Det er viktig å være oppmerksom på medikamenter som øker metabolismen av kortisol, i første rekke fenytoin, barbiturater og rifampicin (17). Et praktisk problem er at det er vanskelig å dele tablettene i like deler. Et tiltak for å gjøre finjustering av behandlingen lettere ville derfor være å registrere kortisonpreparater med lavere styrke i Norge.

Noen anbefaler bruk av de syntetiske glukokortikoidene prednisolon eller deksameta-

son, siden disse gir stabil glukokortikoid-effekt gjennom døgnet (2). Vår erfaring er at deksametason ofte gir bivirkninger som søvnproblemer og vektoppgang. Dessuten er overvåkingen av behandlingen vanskeligere enn ved kortisonacetat og hydrokortison.

Doseringen baseres først og fremst på kliniske tegn på hypokortisolisme (slapphet, mage- eller muskelsmerter, vekttap, hyperpigmentering) eller hyperkortisolisme (vektøkning, muskelsvakhet, psykiatriske symptomer) (1). Hos barn er det viktig å følge høydetilveksten. I tillegg kan kortisoldøgncurver (i serum eller spytt) eller en serumkortisolkurve i fire timer etter inntak av morgendosen gi informasjon om absorpsjon og metabolisme og være veiledende for dosering (15). Døgncurver eller måling av fritt kortisol i døgncurin er først og fremst aktuelt for å unngå stor over- eller underbehandling.

Vi anbefaler en døgndose på 25 mg kortisonacetat, ideelt sett i tre doser (12,5 + 6,25 + 6,25 mg). Hos barn kan man starte med 15 mg/m²/døgn. Dosene bør ideelt sett deles i tre, med høyest dose om morgenen. Det er ikke belegg for at en type glukokortikoidbehandling er bedre enn en annen, verken på kort eller lang sikt, og det er derfor behov for sammenliknende studier. Spesielt ville det være ønskelig med hydrokortisonpreparater med mer fysiologisk døgncprofil.

Mineralkortikoider

Aldosteronsyntese og -frisetting stimuleres først og fremst av angiotensin II og kalium. Så å si alle pasienter med primær binyrebarksvikt trenger mineralkortikoid i tillegg til mineralkortikoideffekten av kortisonacetat. Mineralkortikoidbehandling er spesielt viktig når det anvendes syntetiske glukokortikoider, siden disse er helt uten mineralkortikoideffekt. De fleste med sekundær binyrebarksvikt har fungerende zona glomerulosa, og kan klare seg uten slik behandling. De naturlige mineralkortikoidene aldosteron og 11-deoksykortikosteron (11-DOC) er vanskelige å syntetisere og har kort halveringstid. Derfor brukes 9- α -fludrokortison (Florinef) i klinisk praksis, i doser på 0,05–0,2 mg

daglig (1). Behovet for mineralkortikoid er nøye relatert til inntak og tap av elektrolytter.

Fludrokortison-dosen bedømmes klinisk etter tendens til ortostatisk hypotensjon og salthunger. Videre evalueres doseringen ved måling av natrium- og kaliumbalansen og reninnivået. Det er anbefalt at reninkonsentrasjonen eller -aktiviteten skal ligge i øvre del av referanseområdet eller like over. I samsvar med de fleste studier anbefaler vi 0,05–0,2 mg i en daglig dose.

Binyreandrogener

Menneskenes binyrer utskiller store mengder av DHEA og DHEAS og mindre mengder androstendion. Normalt bidrar binyrene med 30–50 % av androgenproduksjonen hos menn og en meget stor andel av den hos kvinner, spesielt etter menopausen (3). Androgenutskillingen fra binyrene stimuleres av ACTH, men ukjente faktorer regulerer endringene gjennom livet og ved interkurrente sykdommer. Maksimal serumkonsentrasjon når i 30–40 års alder med fall til 20 % eller mindre av toppverdi ved 70 års alder. Ingen konsistente assosiasjoner er funnet mellom DHEA-nivåer og subjektiv helse i epidemiologiske studier (18). Flere behandlingsstudier med DHEA hos eldre er blitt gjennomført, men heller ikke disse har vist sikre positive effekter. Dette var også konklusjonen i en Cochrane-studie av DHEA-behandling for kognitiv funksjon (19). Det er indikasjoner på at testosteronbehandling av kvinner med androgenmangel kan øke seksuallysten (20), men androgens rolle for seksualitet hos kvinner er fortsatt debattert.

Fire placebokontrollerte kliniske studier av DHEA-substitusjon ved primær eller sekundær binyrebarksvikt er publisert så langt (21–24), med hovedresultater som vist i tabell 2. To av arbeidene (21, 22) var kortvarige overkrysningsstudier, men et slikt studieoppsett er ikke velegnet til studier av psykologiske effekter fordi behandlingen har lett for å bli «avblindet» (25). En parallellstudie med 20–30 mg DHEA til 38 pasienter med

Tabell 2 Effekt av DHEA-behandling på subjektiv helse, seksualitet og kognitiv funksjon hos pasienter med binyrebarksvikt

	År	Antall	Menn	Kvinner	Alder (år)	Studietype	Dose (mg)	Varighet (md.)	Resultat
Arlt og medarbeidere (21)	1999	24	0	24	23–59	Overkryssning	50	4	Forbedret subjektiv helse og seksualliv
Hunt og medarbeidere (22)	2000	39	10	29	26–69	Overkryssning	50	3	Forbedret subjektiv helse og redusert tretthet om kvelden Ikke-signifikant effekt på seksualitet
Johannsson og medarbeidere (23)	2002	38	0	28	25–65	Parallell	20–30	6	Ingen effekt på subjektiv helse og seksualitet Økt seksuelt initiativ, vurdert av partner
Løvås og medarbeidere (24)	2003	39	0	39	24–70	Parallell	25	9	Ingen effekt på subjektiv helse eller seksualitet

sekundær binyrebarksvikt (23) viste ingen effekt på subjektiv helse eller seksualitet. Imidlertid rapporterte partnere positive behandlingseffekter på seksualitet og energi hos pasientene, men betydningen av slike målinger er uklar. Vi gjennomførte en ni måneders parallellstudie med 25 mg DHEA til 39 pasienter med binyrebarksvikt (24), og fant ingen forskjell mellom DHEA-behandling og placebo på subjektiv helse eller seksualitet. Derimot har både vi og andre funnet høy forekomst av bivirkninger.

Vi mener det er lite belegg for at DHEA-behandling har gunstige effekter, og at det er nødvendig med studier med større statistisk styrke og lengre varighet før slik behandling kan anbefales. En grunn til tilbakeholdenhet er usikkerhet omkring uheldige metabolske effekter ved peroral tilførsel av DHEA på grunn av høy konsentrasjon ved første passasje gjennom leveren. Behandling med DHEA med opptil 50 mg daglig gir høye serumnivåer hos de fleste, med ukjent betydning for risiko for hjerte- og karsykdom og kreft. Vår anbefaling står i kontrast til nylig publiserte svenske anbefalinger ved sekundær binyrebarksvikt (26). Det er mulig at DHEA-behandling kan være til nytte i enkelte subpopulasjoner, kanskje spesielt pasienter med samtidig kjønnsormonsvikt.

Substitusjonsbehandling ved akutt sykdom

Ved febersykdom anbefales dobling av kortisondosene ved temperatur over 38,5 °C og tredobling ved temperatur over 39,5 °C. Dosene trappes ned til det normale over noen dager når tilstanden bedres. Ved oppkast eller diaré må hydrokortison gis parenteralt. Sannsynligvis er det også nyttig å øke dosene ved større fysiske og psykiske påkjenninger. Behandlingen av akutt binyrebarksvikt består i intravenøs tilførsel av 100 mg hydrokortison (Solu-Cortef) hver sjettede time og fysiologisk saltvann (27).

Substitusjonsbehandling ved graviditet

Det finnes mye erfaring med substitusjonsbehandling under graviditet, og vanligvis er behandlingen ukomplisert. Kortisonbehovet er oftest uendret gjennom svangerskapet, og hydrokortison gis intravenøst ved forløsning. Behovet for mineralkortikoider øker mot slutten av svangerskapet. Doseringen av fludrokortison må justeres etter blodtrykk, ortostatisme, ødemtendens og elektrolytter. Analyser av renin er vanskelig å tolke i svangerskapet og bør ikke benyttes. DHEA bør ikke gis i svangerskapet. Oppfølging av gravide pasienter anses som en spesialistoppgave.

Konklusjon

Addisons sykdom skyldes vanligvis autoimmun destruksjon av binyrebarken. Sykdommen er sjelden, men er en differensialdiagnose ved utredning av tretthet, slapphet og

vektnedgang. Behandlingsalternativene for glukokortikoidsubstitusjon i Norge er kortisonacetat, prednisolon eller deksametason. Startdose for kortisonacetat bør være 25 mg daglig (12,5 + 6,25 + 6,25 mg eller 12,5 mg × 2), og ikke den tradisjonelle behandlingen med 12,5 mg × 3 eller 25 + 12,5 mg daglig. Registrering av hydrokortison og kortisonacetat med lavere styrke ville lette finjustering av behandlingen. Mineralkortikoidmangelen behandles med fludrokortison 0,05–0,2 mg en gang daglig. Behandling med 20–50 mg DHEA er studert ved binyrebarksvikt, men gunstige effekter er dårlig dokumentert. En nasjonal studiegruppe for Addisons sykdom er etablert for å bygge opp et nasjonalt register for pasienter med sykdommen (28). Dette vil øke mulighetene for å studere viktige problemstillinger ved sykdommen. Videre ønsker vi å arbeide for bedre diagnostikk og behandling, og å utvikle nasjonale retningslinjer for behandling og oppfølging av Addisons sykdom.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne utgjør Den nasjonale studiegruppen for Addisons sykdom

Litteratur

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.
2. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. I: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al, red. *Williams textbook of endocrinology*. 9. utg. Philadelphia: Saunders, 1998: 517–664.
3. Labrie F, Luu-The V, Labrie C et al. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 185–212.
4. Anderson JR, Goudie RB, Gray KG et al. Auto-antibodies in Addison's disease. *Lancet* 1957; 1: 1123–4.
5. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909–22.
6. Myhre AG, Undlien DE, Løvås K et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 618–23.
7. Blomhoff A, Lie BA, Myhre AG et al. Polymorphisms in cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene region confer susceptibility to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3474–6.
8. Eisenbarth GS, Gottlieb. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068–79.
9. Husebye ES, Aanderud S. Primær binyrebarksvikt – en diagnostisk utfordring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 542–4.
10. Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992; 339: 1559–62.
11. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 787–91.
12. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 581–8.
13. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients overtreated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997; 46: 255–61.
14. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 263–8.
15. Jeffcoate W. Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 151–7.

16. Veldhuis JD. Biorhythms, pulsatility, and hormone resistance. I: Chrousos GP, Olefsky JM, Samols E, red. *Hormone resistance and hypersensitivity states*. 1. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 11–44.
17. Fylkesnes SI, Jensenius M, Norheim I. En kvinne med Addisons sykdom og en kul på halsen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1259–61.
18. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 288.
19. Huppert FA, Van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*. 4. utg. Oxford: Update Software, 2002.
20. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682–8.
21. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–20.
22. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4650–6.
23. Johannsson G, Burman P, Wires L et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2046–52.
24. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1112–8.
25. Woods JR, Williams JG, Tavel M. The two-period crossover design in medical research. *Ann Intern Med* 1989; 110: 560–6.
26. Brammert M, Ekman B, Karlsson A et al. Riktlinjer for substitusjonsbehandling ved hypotyreoos. *Läkartidningen* 2003; 100: 3043–9.
27. Husebye ES. Akutt binyrebarksvikt – symptomer og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1260.
28. www.haukeland.no/roas (16.2.2004).