

Steroidinjektion i kombination med hivläkemedel gav total binjurebarkssvikt

FALLBESKRIVNING VISAR PÅ RISKEN FÖR INTERAKTION

Ritonavir är en proteashämmare som används som tillägg till andra proteashämmare för att öka koncentrationen och därmed effekten av dessa vid behandling av hiv-infektion. Ritonavir är en potent hämmare av enzymet CYP3A4, vilket leder till ökade koncentrationer av ämnen som metaboliseras via detta enzym [1]. Kortikosteroider (tex triamcinolon och metylprednisolon) metaboliseras via CYP3A4, och flera fall av Cushings syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats parallellt med proteashämmare och kortikosteroider i olika beredningar (injektioner, inhalationer, intraartikulärt, intraokulärt) [2-9].

Vid plötslig utsättning av steroidbehandlingen har det beskrivits fall av sekundär binjurebarkssvikt [2, 6, 8, 10-14]. Sekundär binjurebarkssvikt är ett potentiellt livshotande tillstånd, varför vi vill öka medvetenheten om interaktionen mellan proteashämmare och kortikosteroider. Som illustration beskriver vi här ett fall där en patient med ritonavirbehandling utvecklade total sekundär binjurebarkssvikt efter en enstaka injektion kortison i axelleden.

FALLBESKRIVNING

Patienten var en 47-årig kvinna som sedan många år levde med hiv, med välkontrollerade virusnivåer under pågående antiretroviral behandling (ritonavir i tillägg till darunavir och emtricitabin/tenofovir). I anamnesen i övrigt fanns Sjögrens syndrom, som bedömts som möjligen sekundär till hivdiagnosen med symtom i form av polyartrit, trötthet och siccasymtom.

På grund av ökad ledsmärta fick hon en lokal steroidinjektion i form av triamcinolon (Lederspan) i sin högra axel. Cirka 3 veckor senare sökte hon till akutmottagningen. Hon uppgav då att hon sedan injektionen noterat ökat ödem, framför allt i ansiktet men även generellt. Hon kände sig allmänt tröttare och hade ledvärk, dock inte mer än vanligt. Provtagning

Sophia Rössner,
med dr, ST-läkare
● sophia.rossner@sll.se

Charlotte Höybye,
docent, överläkare;
båda endokrinkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

»... en patient med ritonavirbehandling utvecklade total sekundär binjurebarkssvikt efter en enstaka injektion kortison i axelleden.«

visade antydd anemi, trombocytopeni och hypoalbuminemi. Patienten lades in för vidare utredning.

På avdelningen uppmärksammades att patienten hade cushingoida drag med ansiktsrundning, rodnad, supraklavikulär utfyllnad och ödem. Provtagning visade S-kortisol <15 nmol/l och S-ACTH <0,50 pmol/l. Patienten uppgav 3 kilos viktuppgång och normal aptit. Hon förnekade illamående, kräkningar eller buksmärta. Led- och muskelvärken var oförändrad. Blodtrycket var normalt. Patienten förnekade exogen steroidtillförsel i någon form, förutom den tidigare ledinjektionen hon fått.

Upprepade provtagningar under de närmaste veckorna visade fortsatt S-kortisol <15 nmol/l. Patienten förnekade uppenbara symtom på kortisolbrist, men hydrokortisonsubstitution sattes in och regelbunden uppföljning planerades.

Den bakomliggande läkemedelsinteraktionen mellan ritonavir och triamcinolon uppmärksammades genom kontakt med den regionala läkemedelsinformationscentralen Karolic.

Vid uppföljande kontroller trappades hydrokortisonbehandlingen successivt ner i takt med att S-kortisolvärdena långsamt steg. Knappt 1 år efter vår första kontakt med patienten var hon kortisonfri med normaliserade S-kortisolnivåer. Hennes cushingoida habitus hade gradvis gått i regress, men tröttheten och ledvärken kvarstod.

DISKUSSION

Detta fall belyser risken att utveckla sekundär binjurebarkssvikt vid steroidbehandling i kombina-

HUVUDBUDSKAP

- Antiretrovirala läkemedel är gängse behandling vid hivinfektion. Flera av dessa läkemedel kan orsaka läkemedelsinteraktioner.
- Det finns en känd interaktion mellan det antiretrovirala läkemedlet ritonavir och de kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A4-systemet.
- Vi beskriver här en ritonavirbehandlad patient, som drabbades av total binjurebarkssvikt efter en enstaka intraartikulär injektion av triamcinolon.
- Binjurebarkssvikt är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver adekvat diagnos och behandling.
- Vi vill med detta fall belysa denna viktiga interaktion, som torde kunna påträffas inom flera specialiteter.

tion med antiretrovirala proteashämmare. En kombination av dessa läkemedel är sannolikt inte helt ovanlig och kan förekomma inom ett flertal specialiteter. Många hivläkemedel har en stor interaktionspotential, vilket man också bör höja medvetenheten kring inom alla specialiteter.

I en nyligen publicerad artikel rapporterades att 11,1 procent av patienter med proteashämmande behandling i kombination med lokala steroidinjektioner utvecklade dysfunktion i hypotalamus-hypofysbinjureaxeln (HPA-axeln). Den största riskfaktorn för HPA-dysfunktion var >2 steroidinjektioner inom 6 månader [2].

Sekundär binjurebarkssvikt har dock rapporterats efter endast en enskilda intraartikulär injektion [8], såsom hos vår patient. De flesta tidigare beskrivna fallen av sekundär binjurebarkssvikt har uppstått vid inhalationsbehandling med flutikason [11, 15], men även andra kortikosteroider i kombination med proteashämmande behandling innebär en risk för sekundär binjurebarkssvikt [12, 16]. Risken för allvarlig interaktion beror också på i vilken utsträckning metabolismen sker via CYP3A4. Flutikason och triamcinolon metaboliseras till stor del via detta enzym. Effekten blir mindre uttalad för prednisolon, som i mindre utsträckning metaboliseras via denna väg.

Tidsspannet mellan start av steroidbehandlingen och HPA-dysfunktion förefaller vara mycket varierande [15]. Medeltiden till debutsymtom av binjurebarkssvikt har rapporterats till ca 7 månader [11]. Tiden för återhämtning av HPA-axeln tycks också variera, från några månader upp till flera år [2]. Det finns inget sätt att förutspå vilka patienter som kommer att utveckla påverkan på HPA-axeln, och det kan även vara svårt att kliniskt misstänka och särskilja eventuella symptom från den underliggande sjukdomen och behandlingen [5, 17]. Symtom av sekundär binjurebarkssvikt, såsom trötthet, svaghet, illamående, kräkning, diarré och viktnedgång, är diffusa och ospecifika och kan därmed lätt misstolkas av såväl patient som doktor.

Studier av patienter med enbart kortikosteroidbehandling, dvs utan proteashämmare, har visat att hämningen av HPA-axeln kan kvarstå från veckor till över 1 år [18]. Graden av hämning av HPA-axeln brukar korrelera till dos och typ av steroidberedning. Hos patienter med proteashämmande behandling kan däremot uttalad nedsättning av HPA-axelns funktion uppstå redan vid låga steroiddoser och oberoende av administrationsätt [2, 6, 8, 10-14]. Patienter med proteashämmare har rapporterats behöva hydrokortisonsubstitution i över 3 års tid [2].

Tät uppföljning rekommenderas, framför allt hos de patienter som utvecklat Cushings syndrom. Ett morgonkortisolvärde <100 nmol/l indikerar svikt i HPA-axeln [19], men för att säkert fastställa diagnosen krävs ett stimuleringsstest. Tolkningen av stimuleringsstestet kan vara svår och bör ske i samråd med endokrinolog. Substitutionsbehandling bör ske med peroralt hydrokortison, 15-30 mg dagligen.

Patienter med binjurebarkssvikt måste informeras och utbildas om dosökning i samband med stress och infektion, och de bör också bära ett särskilt patientkort med instruktioner vid akuta tillbud. Läkare som sköter patienter som står under hivbehandling bör betona risken för interaktioner såväl för patienten som för andra läkare involverade i patientens vård.

Databaser med information om läkemedelsinteraktion kan vara ett bra hjälpmedel och finns ofta integrerade i själva journalsystemet, t ex <http://janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-riskprofil/>. För hivläkemedelsinteraktioner specifikt kan man söka i t ex <http://www.hiv-druginteractions.org/>

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Isabella Ekheden har hjälpt till med diagnostik av patienten via Karolic.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:E3DP

REFERENSER

1. Malaty LI, Kuper JJ. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Saf. 1999;20(2):147-69.*
2. Hyle EP, Wood BR, Backman ES, et al. High frequency of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction after local corticosteroid injection in HIV-infected patients on protease inhibitor therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;63(5):602-8.*
3. Rainsbury PG, Sharp J, Tappin A, et al. Ritonavir and topical ocular corticosteroid induced Cushing's syndrome in an adolescent with HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J. 2017;36(5):502-3.*
4. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, et al. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med. 2008;9(6):389-96.*
5. Danaher PJ, Salsbury TL, Delmar JA. Metabolic derangement after injection of triamcinolone into the hip of an HIV-infected patient receiving ritonavir. *Orthopedics. 2009;32(6):450.*
6. Dort K, Padia S, Wispelwey B, et al. Adrenal suppression due to an interaction between ritonavir and injected triamcinolone: a case report. *AIDS Res Ther. 2009;6:10.*
7. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH, et al. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis. 2008;47(12):e97-9.*
8. Yombi JC, Maiter D, Belkhir L, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetate in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol. 2008;27(Suppl 2):S79-82.*
9. Albert NE, Kazi S, Santoro J, et al. Ritonavir and epidural triamcinolone as a cause of iatrogenic Cushing's syndrome. *Am J Med Sci. 2012;344(1):72-4.*
10. Chen F, Kearney T, Robinson S, et al. Cushing's syndrome and severe adrenal suppression in patients treated with ritonavir and inhaled nasal fluticasone. *Sex Transm Infect. 1999;75(4):274.*
11. Gray D, Roux P, Carrihill M, et al. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to ritonavir and budesonide. *S Afr Med J. 2010;100(5):296-7.*
12. Molloy A, Matheson NJ, Meyer PA, et al. Cushing's syndrome and adrenal axis suppression in a patient treated with ritonavir and corticosteroid eye drops. *AIDS. 2011;25(10):1337-9.*
13. Samaras K, Pett S, Gowers A, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boostered protease inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4394-8.*
14. St Germain RM, Yigit S, Wells L, et al. Cushing syndrome and severe adrenal suppression caused by fluticasone and protease inhibitor combination in an HIV-infected adolescent. *AIDS Patient Care STDS. 2007;21(6):373-7.*
15. Wood BR, Lacy JM, Johnston C, et al. Adrenal insufficiency as a result of ritonavir and exogenous steroid exposure: report of 6 cases and recommendation for management. *J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015;14(4):300-5.*
16. McConkey HZ, Williams H, Kulasegaram R, et al. Orbital floor triamcinolone causing Cushing's syndrome in a patient treated with Kaletra for HIV 1. *BMJ Case Rep. 2013(Feb 25):2013.*
17. le Roux CW, Beckles MA, Besser GM, et al. Cushing's syndrome secondary to inhaled corticosteroids mimicking HIV-associated lipodystrophy. *HIV Med. 2001;2(2):133-5.*
18. Dinsen S, Baslund B, Klöse M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med. 2013;24(8):714-20.*
19. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med. 1996;335(16):1206-12.*

SUMMARY

One steroid injection in combination with HIV-medication resulted in a total adrenal insufficiency

This case report describes a woman living with HIV on treatment including ritonavir-boosted darunavir, who suffered complete secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular injection of the corticosteroid triamcinolone. There is a known pharmacological interaction between ritonavir and those corticosteroids which are metabolised by the CYP3A4 pathway.

This interaction may lead to complete adrenal insufficiency, which is a life-threatening condition.

Adrenal insufficiency must be promptly diagnosed and hydrocortisone replacement started. People living with HIV should be on lifelong antiretroviral treatment, and corticosteroids are common in the treatment of many different conditions seen by various specialists. This case highlights that not only physicians engaged in HIV treatment need to be aware of this important interaction.