

INHALATIONSSTEROIDER GAV BINJUREBARKSHÄMNING

I ett av två fall av systemisk påverkan sekundärt till höga doser av inhalationssteroiden flutikason påvisades binjurebarksuppression hos en ung man, i det andra hämrad tillväxt och svår allmänpåverkan i samband med infektion hos ett barn. Dessa fall visar risken för systemeffekter också av steroider i inhalationsform, liksom vikten av att sträva efter lägsta möjliga underhållsdos.

Inhalationssteroider har kommit till utbredd användning bland barn och vuxna med astma bronchiale, och är ett mycket värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen. Många patienter (eller deras föräldrar) instrueras att själva höja steroiddosen vid tillfälliga försämringar. En patientgrupp med svår astma bronchiale som redan normalt använder högsta rekommenderade dygnsdos riskerar att utan kunskap om risken för allvarliga systemeffekter vida överskrida normala steroiddoser.

För en tid sedan uppmärksammades i tidskriften *Lancet* risken för detta hos barn; vi vill här beskriva våra erfarenheter av sådana effekter.

Fall 1

Patienten är en nu 20-årig man som haft allergiska besvär i nästan hela sitt liv, astma bronchiale och rinokonjunktivit sedan förskoleåldern. Han uppvisar positivt pricktest för björk, timotej, hund och katt. Han har också en ärftlig

Författare

EVA RASK

ST-läkare, doktorand

JAN W ERIKSSON

docent, överläkare; båda vid medicinska kliniken

GÖTE FORSBERG

ST-läkare, doktorand, barn- och ungdomskliniken, pediatrika institutionen; samtliga vid Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

bindvävssjukdom, Ehlers–Danlos' syndrom typ III, med besvär av överrörlighet i lederna.

Ett första besök på barnklinikens mottagning på grund av astma bronchiale görs vid 9 års ålder och patienten får då terbutalin i tablettform tre gånger dagligen samt natriumkromoglikat-spray med gott resultat.

Två år senare får han byta beredningsform till terbutalin i inhalationspulver, natriumkromoglikat kvarstår. Följande år, då patienten uppnått 12 års ålder, ges tillägg av budesonid i inhalationspulverform på grund av otillfredsställande sjukdomskontroll; den initiala dosen är 400 µg/dygn (rekommenderad dygnsdos 200–800 µg). De följande två åren höjs doserna budesonid successivt, dels mer tillfälligt i samband med infektioner och andra provocerande faktorer, dels för att patienten inte heller mellan dessa skov har tillfredsställande astmakontroll. Som tilläggsbehandling använder han också ett antal perorala betametasonkurer.

Vid 14 års ålder är hans dygnsdos 3 200 µg, och man noterar att hans tillväxt under det senaste året »flackat av». Budesonid byts därför mot flutikason inhalationspulver 800 µg/dygn förskrivet på licens (rekommenderad dygnsdos för patienter över 16 år: 100–1 000 µg). Patientens svarar bra på detta och flutikasondosen kan relativt snabbt trappas ned till ca 200 µg/dygn, med mer kortvariga ökningarna i samband med förkylningar.

Efter knappt ett år inträder ånyo sämre astmakontroll, och patienten höjer själv flutikasondoserna till 700–800 µg/dygn, och kompletterar dessutom med budesonid 500 µg/dygn via s k nebulisator. Inhalation av långverkande β₂-stimulerare prövas, men tycks ej förbättra patienten. Dock mår han vid kontroll efter ytterligare ett halvår bra med 1 000 µg flutikason dagligen, men han har periodvis också dubblat denna dos.

Efter ungefär ett halvår kan dosen sänkas till 500 µg flutikason per dygn. Patienten, som vid denna tid överförs från barnkliniken till vuxenreumatolog på grund av sina ledbesvär, nämner att han besväras av trötthet. Vid återbesök

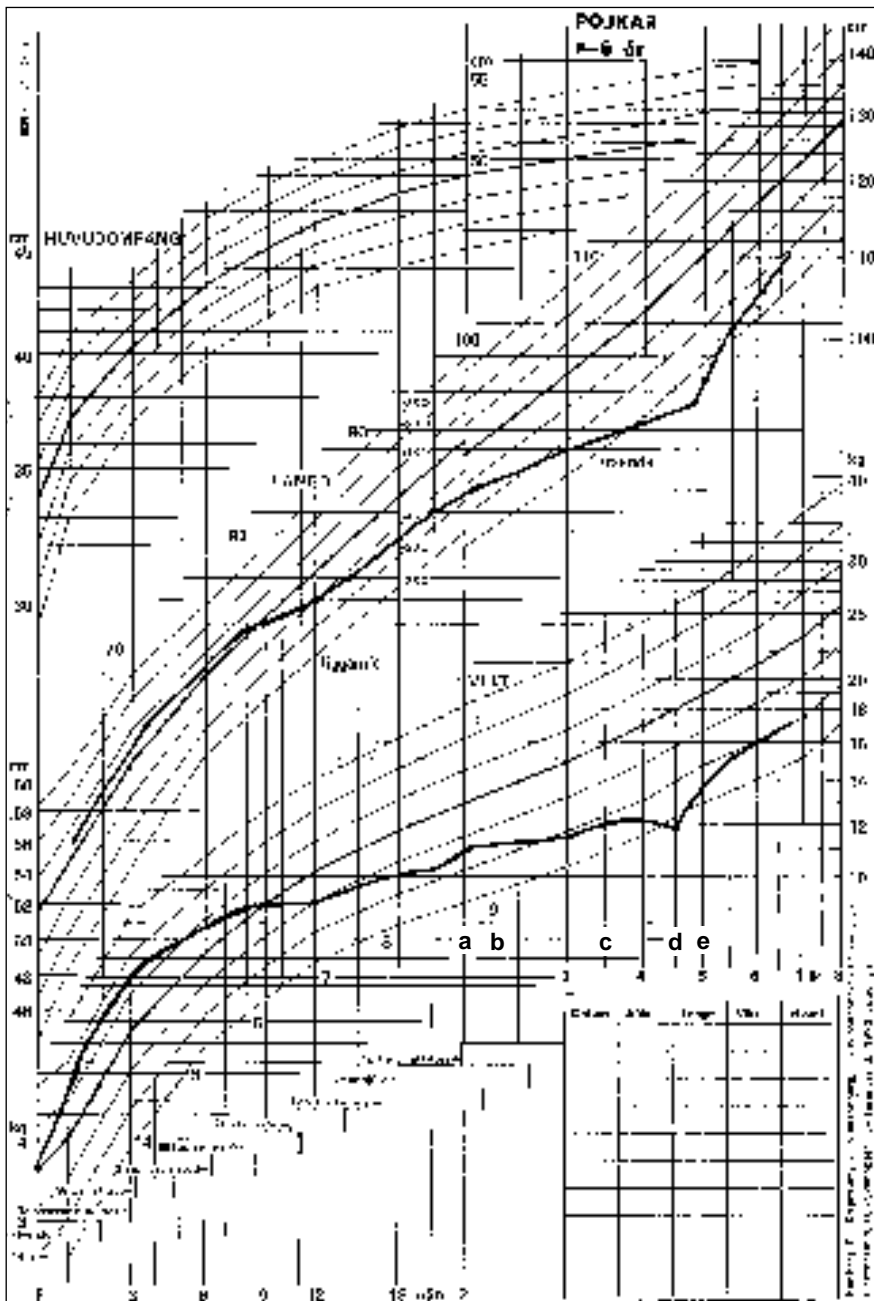
ett år senare har han minskat flutikasondosen till 500 µg varannan dag, hans trötthet och känsla av muskelsvaghet har tilltagit. På misstanke om binjurebarkssvikt kontrolleras s-natrium, s-kalium och dygnsmängd urinkortisol. Patienten har normala elektrolyter, men t-U-kortisol är 41 nmol/dygn (37–341 nmol/dygn), och patienten remitteras till medicinklinikens endokrinologiska sektion. I väntan på utredning föreslås han använda 0,5 mg betametason dagligen, vilket har viss effekt.

Fortsatt utredning visar blodtryck 150/65 mm Hg, normalt pigmenterad hudkostym, normala yttre genitalia, normalt visus och färgmättnadstest. Värdena för serumelektrolyter, tyreoidaestatus, prolaktin, somatomedin, tillväxthormon (GH) och follikelstimulerande hormon (FSH) är normala. Vid stimulering med 1 µg tetrakosaktid (s k lågdos Synacthen-test) [1] stiger patientens s-kortisol från 51 nmol/l till 119 respektive 138 nmol/l efter 30 respektive 40 minuter (normalt >550 nmol/l). Magnetisk resonanstomografi (MRT) av hypofysen visar normalfynd.

Sammantaget talar detta för en sekundär binjurebarksinsufficiens orsakad av långvarig exogen steroidtillförsel. Flutikason sätts ut och substitution med kortisonacetat 12,5 mg × 2 påbörjas. Efter tre månader upprepas Synacthen-testet, vilket visar nära nog normalisering med s-kortisol 394 nmol/l före, samt 489 respektive 472 nmol/l efter stimulering enligt ovanstående.

Fall 2

Det andra fallet är en gosse, nu 6,5 år, som under de första levnadsåren utvecklade en multipel födoämnesintolerans med dålig längd- och viktutveckling. Vid 2 års ålder uppmäts hans längd och vikt båda till –1,5 standarddeviationer (SD) från normalkurvan. Patienten har då tilltagande obstruktiva besvär, och behandling med budesonid aerosol 800 µg/dygn via nebulator påbörjas. Efter några månader byter man på grund av dålig effekt till inhalationslösning budesonid (förskrivet på licens) 1 500–2 000 µg/dygn via Ailos-inhalator. Ett flertal försök till nedtrappning av dosen resulterar i försämring av astmabesvär



Figur 1. Längd- och viktutveckling hos pojken i Fallbeskrivning 2.

Budesoniddos: a. 800 µg/dygn; b. 1 500–2 000 µg/dygn.

Flutikasondos: c. 1 250 µg/dygn; d. 1 500 µg/dygn; e. 750 µg/dygn.

ren och under några perioder får man öka till 4 000 µg/dygn.

När pojken är drygt 3,5 år (längd –3 SD, vikt –3 SD) ersätter man budesonid med flutikason aerosol via volumatic (licensföreskrivning), med tanke dels på den dåliga längdtillväxten, dels på den otillfredsställande kontrollen av astman. Han får initialt 1 250 µg/dygn med relativt god effekt och man kan tillfälligtvis minska dosen till 1 000 µg/dygn.

Vid 4,5 års ålder har pojken åter tilltagande astmabesvär, varför man ökar flutikasondoserna till 1 500 µg/dygn (750 mg × 2). Fem månader senare finner man en närmast avstannad längdutveckling (–4 SD), och då astmabesvären är under kontroll halveras steroiddosen till 750 µg × 1. Ett och ett halvt dygn senare insjuknar gossen med fre-

kventa kräkningar, tilltagande slöhet och senare även feber. När man söker akutmottagningen efter drygt ett dygn är han somnolent och betydligt mer påverkad än förväntat med tanke på den korta anamnesen. Det framkommer även att han under de senaste månaderna insjuknat ett flertal gånger i en liknande sjukdomsbild.

På misstanke om binjurebarksinsufficiens får han hydrokortison 50 mg intravenöst. Fem minuter senare är gossen helt vaken, sitter upp och klagar över hunger! Prov i samband med nålsättning visar s-Na 131 (134–148 mmol/l) samt s-Cl 95 (100–110 mmol/l).

Man ger fortsatt infusion av hydrokortison samt ökar flutikasondoserna till 1 000 µg/dygn. Gossen kan några dygn senare skrivas hem. Man bedömer att det förelegat en akut binjurebarksinsufficiens, även om diagnosen ej verifierades med s-kortisol innan behandling sattes in.

Någon månad senare påbörjar man en försiktig nedtrappning av dosen, varvid en acceleration av tillväxten kan noteras. Två år efter den aktuella episoden har gossen vuxit 16,5 cm (–2,5 SD). Han behandlas med flutikason 200–300 µg/dygn (inhalationspulver via Discus) med tillägg av salmeterol 50 µg × 2, och med den behandlingen upplever man en tillfredsställande kontroll av astman.

Inhalationssteroiderna ett genombrott

När inhalationssteroiderna introducerades innebar detta en närmast revolutionerande förbättring av behandlingen av astmapatienter. En mycket god profylaktisk effekt erhålls tack vare en hög läkemedelskoncentration lokalt i luftvägarna. Samtidigt minskas systembiverkningarna påtagligt jämfört med peroral steroidmedicinering. De två fallbeskrivningarna illustrerar dock risken för binjurebarksuppression och tillväxthämning vid behandling med inhalationssteroider. Båda patienterna har behandlats med flutikason, vilket har varit fallet också i de flesta tidigare rapporter [2].

Det kan alltså finnas anledning att misstänka en mer uttalad effekt av just flutikason i detta avseende jämfört med övriga tillgängliga inhalationssteroider, t ex beklometason och budesonid, vilka använts i betydligt större omfattning [3].

Systemeffekter

Systemeffekter vid behandling med inhalationssteroider finns beskrivna långt tidigare [4]. Från kvantitativ synpunkt har dock dessa effekter betraktats som ringa, näst intill försumbara. Det är dock känt att behandling med höga do-

ANNONS

ser kan ge påtagliga systemeffekter [5]. Flutikason har emellertid betraktats som ett mer gynnsamt preparat i detta avseende eftersom den andel av läkemedlet som, även med god inhalationsteknik, hamnar i mag-tarmkanalen inte alls absorberas, vilket är fallet vid användning av övriga inhalationssteroider.

Trots detta tycks flutikason ha en större benägenhet för ogynnsamma systemeffekter, vilket framgått av andra färskare rapporter [2, 6, 7]. Orsaken till denna paradoxala egenskap hos flutikason är ännu inte fastställd. En tänkbar möjlighet är att den påvisade större distributionsvolymen för flutikason jämfört med övriga preparat har relevans i sammanhanget. Efter en viss absorption från luftvägarna skulle exempelvis deponering av läkemedlet i vissa vävnader kunna leda till längre duration av systemeffekter. Detta kan t ex gälla fettväv, eftersom lipofiliteten är större för flutikason. Det har också visats att halveringstiden i plasma är längst för flutikason. Flutikason har också en högre receptoraffinitet än budesonid och beklometason-dipropionat [8-10].

Vidare kan olika metabolism för förstapassage i lungvävnaden vara en förklaring till skillnaden i systemeffekter. Det är känt att budesonid men ej flutikason genomgår en sådan modifiering [11], vilket kan medföra en större effekt av flutikason på målorganens glukokortikoidreceptorer, t ex i hypotalamus och hypofys, med åtföljande hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebark(axel) [7, 11, 12].

Även andra rapporter stöder tanken på systemeffekter av flutikason. T ex har man påvisat en uttalad minskning av urinkortisol efter behandling med flutikasoninhalationer [6]. Även värdet för p-kortisol mätt upprepade gånger över dygnet förefaller vara påtagligt nedpressat efter flutikasonbehandling även i jämförelse med motsvarande dos budesonid [7].

Försiktighet med flutikason rekommenderas

Sammanfattningsvis vill vi med dessa två fallbeskrivningar instämma i andra aktuella rapporter som påvisar en icke oväsentlig systemeffekt av flutikasoninhalationer i högdos i form av binjurebarkshämning och, hos barn, tillväxthämning. Även om sådana systemeffekter också kan ses vid användning av andra inhalationssteroider som budesonid och beklometason, förefaller flutikason ha en större benägenhet för sådana biverkningar.

Vi vill på intet sätt avråda från användning vare sig av inhalationssteroider i allmänhet eller flutikason i synnerhet. Det är dock viktigt att påpeka att en

okritisk användning av höga doser kan vara behäftad med allvarliga systemeffekter, och att en eventuell ökning av medicineringen till höga doser noga skall övervägas och i så fall ordineras av läkare med allergologisk kompetens. Vi tror att detta problem hittills ej varit tillräckligt känt och att man framgent bör ha det i åtanke.

Referenser

1. Rasmuson SB, Olsson T, Hägg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 151-6.
2. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348: 27-9.
3. Läkemedelsverket. SWEDIS-97. Swedish Drug Information System [databas].
4. Russel G. Inhaled corticosteroid therapy in children: an assessment of the potential for side effects. *Thorax* 1994; 49: 1185-8.
5. Wong J, Black P. Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. *BMJ* 1992; 304: 1414.
6. Brus RHP, Bodenheimer S. High dose inhaled steroids in asthmatic children. *Letter. Lancet* 1996; 348: 819-20.
7. Dogterom P, Oosterhuis B, Ebels JT, Jonkman JHG. Inhaled fluticasone propionate induces greater cortisol suppression compared to budesonide [abstract]. *European Respiratory Society annual congress, 1995.*
8. Thorsson L, Dahlström K, Edsbacker S, Callen A, Poulson G, Wirren G. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects [abstract]. *Eur Respir J Suppl* 1996; 9(suppl 23): 1072.
9. Hogger P, Rodhewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. *Steroids* 1994; 59: 597-602.
10. Lipworth BJ, Clark D. High-dose inhaled steroids in asthmatic children. *Letter. Lancet* 1996; 348: 820.
11. Grahnén A, Eckernäs SÅ, Brundin RM, Ling-Andersson A. An assessment of the systemic activity of single doses of inhaled fluticasone propionate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 521-5.
12. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth P. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax* 1996; 51: 262-6.

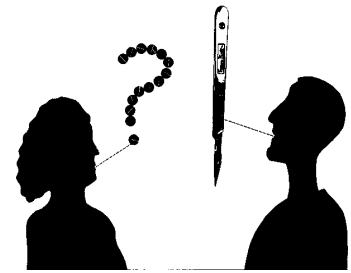
Summary

Case reports of inhaled corticosteroid-induced adrenal suppression

Eva Rask, Jan W Eriksson, Göte Forsberg
Läkertidningen 1997; 94: 3529-33

In one of two cases of systemic effects of high-dose inhaled corticosteroid treatment with fluticasone propionate, adrenal suppression was demonstrated in a young man, and in the other retarded growth and severe general effects were observed in connection with infection in a child. These cases illustrate the risk of systemic effects of inhaled corticosteroids, and the importance of using the lowest possible maintenance dose.

Correspondence: Eva Rask, Medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, S-901 85 Umeå.



MEDICINENS SPRÅK

Särtryck ur Läkertidningen 1990-93

Läkertidningens språkspalt innehåller både stort och smått, både dagsländor och "eviga" sanningar – om nu sådana över huvud taget finns i språket och medicinen.

Ett urval mer översiktliga artiklar från fyra år har samlats i detta 32-sidiga särtryck, som togs fram i anslutning till arbetet med "Förslag till skrivregler för medicinska termer".

Pris 48 kr. Vid 11-50 ex 43 kr, vid högre upplagor 40 kr/ex.

Beställ här

..... ex Medicinens språk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Sändes till Läkertidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet "Medicinens språk".

Beställning per fax:
08-20 76 19

APOTEKARE PÅ KLINIKEN OPTIMERAR BEHANDLING

Farmakologi i praktiken för läkare och patienter

Kliniska farmakologer finns ofta endast på universitetssjukhus men frågor och funderingar angående läkemedel och läkemedelsbehandling uppstår dagligen i sjukvården hos både personal och patienter. Uteblivna svar kan leda till sämre behandling. Ett sätt att lösa detta är att utnyttja den farmakologiska kompetens som finns på sjukhusen, nämligen sjukhusapotekaren. I praktiken kan detta gå till så att apotekaren utgör en del av det multidisciplinära behandlingsteamet på en klinik. Apotekaren arbetar då med läkemedelsrelaterade frågeställningar utifrån klinikens behov.

I många länder, bland annat USA, England och Australien, är det vanligt att apotekare är knutna till sjukvårdande kliniker och där bedriver så kallad clinical pharmacy (klinisk farmaci eller klinikorierad farmaci) [1]. Arbetsuppgifterna skiftar från klinik till klinik och kan gälla råd om blandbarhet av läkemedel och cytostatika, parenteral nutrition, beredningsformer vid läkemedelsadministrering till barn, farmakokinetik eller information om läkemedel.

Apotekaren ordinerar aldrig läkemedel – det gör naturligtvis läkaren. Apotekaren delar aldrig ut läkemedel – det gör naturligtvis sjuksköterskan. Klinik-

orienterad farmaci är en vetenskap och ett arbetssätt som ursprungligen kommer från USA och har funnits där sedan 1960-talet. Arbetssättet, som idag finns i många länder, borde vara möjligt att anpassa även till svenska förhållanden.

Projektet

År 1989 initierade apotekschef Gerd Henriksson på Falu lasarett ett projekt som döptes till »Apotekare på vårdavdelning». Denna helt nya verksamhet bekostades av Apoteksbolaget och förlades till kliniken för reumatologi, en klinik som behandlar multisymtomiska patienter med tung och ofta komplicerad farmakoterapi. »Att erbjuda farmaceutservice av hög kvalitet till patienter och sjukvårdspersonal för att optimera den farmakologiska behandlingen» var det syfte som formulerades gemensamt av apotekschefen och klinikchefen på reumatologikliniken.

I Falun finns ingen nära tillgång till klinisk farmakolog, och målet var att apotekaren med sina kunskaper skulle »bidra till klinikens strävanden att ge varje inläggande och hemgående patient en medicinskt och hälsoekonomiskt optimal farmakoterapi samt en god läkemedelsinformation».

Utförande

Den nya verksamheten förlades till klinikens vårdavdelning där de första månaderna blev en upplärningstid för den projektanställda apotekaren. För en väsentligen teoretiskt utbildad apotekare behövs alltid en introduktion om hur det går till i verkligheten på sjukvårdande klinik med tonvikt på läkemedelsbehandling, samt i detta fall en fördjupad kunskap i reumatologi. Redan under introduktionstiden var apotekaren klinisk läkare och sjuksköterskor behjälplig med litteratursökningar och var med som engagerad diskussionspartner i läkemedelsfrågor. Apotekaren dokumenterade sitt arbete genom löpande dagboksanteckningar, och varje månad under första året samlades en grupp bestående av klinikchef, ansvarig avdelningsläkare, avdelningsföreståndare, apotekschef och klinikens apotekare för avstämning och vidare planering. Efter introduktionen arbetade apotekaren

fyra timmar per vecka på kliniken. Timmarna förlades huvudsakligen till de dagar då storrand ägde rum. Ronden är det mest naturliga tillfället att fånga upp och diskutera läkemedelsfrågor.

Klinikorierad farmaci för patienterna . . .

Läkemedelsanarnes från patienter. Det är vanligt att patienter med reumatiska sjukdomar har en lång period av läkemedelsbehandling bakom sig. Från journalen är det ibland svårt att få en överblick över hur många läkemedel som prövats, hur länge behandlingen pågått, varför den utsattes osv. På avdelningsläkarens uppdrag kunde därför apotekaren göra en läkemedelsanarnes genom att både intervjua patienten (patienterna är ibland ärligare mot apotekaren än de är mot doktorn) och noga gå igenom journalen. Denna tidskrävande kartläggning, av läkemedelsbehandlingen genom åren, bifogades patientens journal och blev ett utmärkt hjälpmedel för läkaren när ett nytt läkemedel skulle ordinerats.

Läkemedelsinformation till patienter. Det är vanligt att patienter med reumatiska sjukdomar har en lång period av läkemedelsbehandling framför sig. Det är idag en självklarhet att ge relevant och lättförståelig information om läkemedel till patienten. Det är av stor betydelse för ett lyckat behandlingsresultat. När en inläggande patient ordinerades ett läkemedel av typen LARM (långsamverkande antireumatiska läkemedel) fick patienten inte bara information av den ansvarige läkaren utan informationen kunde på läkarens begäran förstärkas genom att även apotekaren träffade patienten och berättade om det nyinsatta läkemedlet. Den muntliga informationen kompletterades också med skriftlig läkemedelsinformation som apotekaren sammanställt om de på kliniken aktuella läkemedlen.

Vid reumatologikliniken i Falun bedrivs sedan många år tillbaka gruppvis patientundervisning [2]. Till denna teamundervisning, där redan flera olika personalkategorier t ex sjuksköterska och sjukgymnast medverkar, var det naturligt att även knyta apotekaren. ►

Författare

ANNA ENGSTRÖM-LAURENT
tf högskolelektor, medicinkliniken,
Norrlands Universitetssjukhus,
Umeå, fd chefsöverläkare, kliniken
för reumatologi, Falu lasarett

PER-JOHAN HEDIN
överläkare, chef för kliniken för reumatologi; Falu lasarett

MARIA STRINNÖ
apotekare, sjukhusapoteket, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, tidigare sjukhusapoteket, Falu lasarett.