

Budesonid är en säker inhalationssteroid

I Läkartidningen 46/97 diskuterar Göran Karlsson och Joakim Lund, Glaxo Wellcome, de biverkningar orsakade av höga doser flutikason (nedsatt längdtillväxt, binjurebarksvikt) som Eva Rask och medarbetare rapporterade i Läkartidningen 40/97. Glaxo Wellcome hävdar bl a i sitt svar att flutikason är säkrare än budesonid.

Vi finner därför anledning att diskutera dokumentationen av effekt och systemeffekter hos de båda substanserna.

Lång halveringstid

I likhet med övriga inhalationssteroider inaktiveras inte flutikason i lungan, varför den del av dosen som deponeras i luftvägarna också absorberas systemiskt. Initialt [1] angavs en plasmahalveringstid på 3,1 h och en distributionsvolym på 258 l. Det motsvarar värdena för budesonid, 2,3–2,8 h och 189–301 l [2]. I ett senare arbete [3] angavs halveringstiden för flutikason till 7,8 h och distributionsvolymen till 318 l.

I en farmakokinetisk studie utförd på Astra Draco kunde, med en känslig bioanalysmetod, halveringstiden för flutikason bestämmas till 14,4 h och distributionsvolymen till 859 l [4]. Dessutom påvisades en ackumulationskinetik vid upprepad dosering. Flutikason är en mycket lipofil substans och de låga plasmakoncentrationerna efter inhalation beror således på att merparten av det som absorberas distribueras till perifer vävnad.

Studiedesignen viktig för rättvisande effektförhållande

Glaxo Wellcome har publicerat ett antal effektstudier där halva dosen flutikason jämförts med hel dos budesonid och där utfallet blivit likartat för de båda substanserna. Dos-responskurvor för lungfunktionsparametrar hos inhalerade steroider är emellertid mycket flacka och signifikanta skillnader av halv och hel dos även av samma substans har varit mycket svåra att visa [2]. I studier initierade av Astra Draco där dosnedtrappning av båda substanserna utförts, eller där sänkning av studiedoserna i förhållande till ingångsdoserna gjorts (för att öka möjligheten till diskriminering mellan substanserna) är budesonid via Turbuhaler och flutikason via Diskhaler ekvipotenta [2].

Motsvarande studier som jämför andra inhalator kombinationer av de båda substanserna finns ännu inte tillgängliga.

Har kraftigare effekter på HPA-axeln

Baserat på farmakologiska och farmakokinetiska egenskaper bör flutikason ge kraftigare påverkan på HPA-axeln än budesonid. Detta har bekräftats i en rad studier genomförda av Astra Draco samt av oberoende undersökare [2]. Flera är fullständiga dos-responsstudier med 3–4 dosnivåer av respektive substans. Till skillnad från majoriteten av Glaxo Wellcome-sponsrade studier har känsliga undersökningar av HPA-axeln, såsom 20–24 timmars serumkortisol AUC, urinkortisol eller serumkortisol taget exakt kl 8.00 använts.

Studierna visar flera tydliga samband:

- För pMDI ger flutikason 3–4 gånger högre kortisolsuppression än budesonid, för Diskhaler jämfört med Turbuhaler 2 gånger. Skillnaden mellan dosaerosoler och pulverinhalatorer beror på skillnader i lungdeposition.
- Upprepad dosering av flutikason ger fördubbling av suppressionen jämfört med enkeldos.
- Studier på astmatiker ger likartad potensskillnad mellan de två substanserna som hos friska frivilliga.
- Vid låga doser är skillnaderna inte signifikanta; kraftiga skillnader ses vid högre doser.

Replik:

Flutikasonpropionat som övriga inhalationssteroider

Inlägget av Anders Ullman och medarbetare tillför inget nytt i diskussionen om inhalationssteroidernas säkerhet.

Rekommenderade doser

Behandling med flutikasonpropionat i rekommenderade doser är en säker terapiform där den kliniska och samhällsekonomiska nyttan klart överstiger eventuella risker.

I övrigt hänvisar vi till vårt inlägg i

Även hos enstaka patienter som stått på budesonid har binjuresvikt rapporterats. De patienter som drabbats vid kliniskt rekommenderade doser har förmodligen en extra känslighet för HPA-axelpåverkan. Om denna biverkan är vanligare hos flutikason går idag inte att säga. Farmakologiska, farmakokinetiska och väldegnade kliniska studier visar dock att flutikason i det övre rekommenderade dosintervallat påverkar HPA-axeln i betydligt större utsträckning än budesonid.

Anders Ullman
MD PhD, medicinsk chef,
Staffan Edsbäcker
PhD, sektionschef
humanfarmakologi,
Bertil Lindmark
MD PhD, chef klinisk säkerhets-
värdering och epidemiologi,
Astra Draco AB, Lund

Referenser

1. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990; 84(Suppl A): 25-9.
2. Pedersen S, O'Bryne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52(Suppl 39): 1-34.
3. Mackia AE, Ventresca GP, Fuller RW, Bye A. Pharmacokinetics of intravenous fluticasone propionate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 539-42.
4. Thorsson L, Dahlström K, Edsbäcker S, Källen A, Paulson J, Wiren JE. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 155-61.

Läkartidningen 46/97 och till Läkemedelsverkets riktlinjer för farmakoterapi vid astma [1].

Göran Karlsson
docent, medicinsk direktör
Joakim Lund
biträdande produktchef,
Glaxo Wellcome AB, Mölndal

Referens

1. Farmakoterapi vid astma. Information från