

Inhalationssteroider kan ge sekundär binjurebarkssvikt

Även vuxna astmatiker kan drabbas – inte bara barn

CARL-AXEL KARLSSON, överläkare, lung- och allergisektionen, karl.axel.karlsson@akademiska.se
MAGNUS ISAKSSON, med dr, specialistläkare, avdelningen för endokrinologi, verksamhetsom-

råde specialmedicin
CHRISTER JANSON, professor, överläkare, lung- och allergisektionen; institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; samtliga Akademiska sjukhuset, Uppsala

För några decennier sedan var astma en sjukdom som orsakade talrika akutbesök och inläggningar. Den landvinning som vände situationen var inhalationssteroiderna. Kortison i inhalationsform har fått rykte som en i stort sett harmlös behandling med mycket beskedliga biverkningar [1]. Det stämmer för det allra mesta, men det finns anledning att ha i minnet att budesonid och flutikason inte är helt väsensskilda från betametason och prednison och att alla syntetiska steroider kan ge upphov till systemeffekter.

Kring millennieskiftet började rapporter komma om akut binjurebarkssvikt som följd av behandling med inhalationssteroider [2, 3]. Flertalet fall gällde barn, och oftast hade patienterna använt flutikasonpropionat [4]. Spridda beskrivningar finns också av fall bland vuxna [5-7]. Svenska fallbeskrivningar har med ett undantag [8] lyst med sin frånvaro.

Syftet med den här artikeln är att visa att sekundär binjurebarkssvikt förekommer också bland vuxna svenska astmatiker. Fallen är identifierade under åren 2009–2012.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En 37-årig man, atopiker med astmadebut i tonåren, hade använt inhalationssteroider i 20 år. Han remitterades till lung- och allergisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala, hösten 2008 för optimering av astmabehandling. Han hade under några års tid drabbats av 20-talet luftvägsinfektioner.

Efter ett inledande besök var situationen oförändrat problematisk våren 2009. Dosen av flutikason-salmeterol (Seretide Diskus) hade då i drygt 1 år varit över den rekommenderade, patienten tog 3 inhalationer $\times 2$ (=1 500 μg flutikasonpropionat/dygn). Under de 2 föregående åren hade han tagit perorala kortisonkurer vid 4 tillfällen, den senaste i november 2008.

Ett slumpmässigt taget serumkortisolvärde (vid lunchtid) var överraskande lågt: 23 nmol/l. Förnyat prov nästa morgon visade ännu lägre värde, 3,2 nmol/l, och ACTH-värdet var lågt.

Patienten utreddes på endokrinologiklinik med snabbt Synacthentest, vilket resulterade i ett maxvärde för serumkortisol på 106 nmol/l. I övrigt fann man inga tecken på hypofyssvikt, utan bedömningen blev sekundär binjurebarkinsufficiens. Mannen erhöll substitution med hydrokortison 10 mg $\times 2$, han kände en markant förbättring, och infektionsfrekvensen minskade tydligt. Dosen av inhalationskortison har sedan dess kunnat hållas inom det rekommenderade dosintervall.

Fall 2. Det andra fallet var en kvinna född 1947. Hon hade slutat röka 1991 och hade då rökt i 25 år. Hon fick astma 1996 och behandlades med inhalationssteroider sedan dess. Tidigare hade hon haft budesonid, senaste åren flutikason-salmeterol (Seretide Diskus). Hon hade det senaste året ordinerats dubbel max-

dos, dvs totalt 2 000 μg flutikasonpropionat dagligen. Patienten remitterades till lung- och allergisektionen, Akademiska sjukhuset, i februari 2010 på grund av bristfällig astmakontroll.

Hon rapporterade trötthet sedan våren 2008 och försämrade initiativförmåga jämfört med tidigare. Hon arbetade som undersköterska på mottagning och hade behandlats med perorala kortisonkurer i maj 2006, juni 2007 och januari 2010. Två serumkortisolvärden morgon och förmiddag visade låga värden (40 nmol/l) vid båda tillfällena. Snabbt Synacthentest utfördes; det högsta uppmätta serumkortisolvärdet var 162 nmol/l.

När utredningen gjordes var dosen av flutikasonpropionat fortfarande 2 000 μg /dygn. Låg basnivå av kortisol i kombination med otillfredsställande svar på Synacthen och ett lågt ACTH-värde och i övrigt inga tecken på hypofysinsufficiens gav diagnosen sekundär binjurebarkinsufficiens.

Efter det att substitutionsbehandling inletts mätte patienten betydligt bättre och beskrev tiden med trötthet före diagnos som »förlorade år«.

Fall 3. Det tredje fallet var en kvinna född 1938. Hon hade rökt kortvarigt i ungdomen och slutat 1967. Hon var astmatiker och hade tagit inhalationskortison regelbundet sedan 2004, dagligen 1 000 μg flutikasonpropionat.

Patienten remitterades till lung- och allergisektionen i januari 2012 för bedömning av »besvärande och tröttande slemhosta«. Hon hade fått perorala kortisonkurer våren 2010, november 2011 och januari 2012. Hon hade haft recidiverande urinvägsinfektioner i årtal, speciellt de senaste 2 åren.

Vid mottagningsbesök i mars togs ett serumkortisolvärde mitt på dagen, vilket uppmättes till 43 nmol/l. Morgonvärdet ett och ett halvt dygn senare var 23 nmol/l. Maxvärdet för serumkortisol vid snabbt Synacthentest blev 192 nmol/l, ett ACTH-värde i plasma var lågt. Andra tecken på hypofysinsufficiens förelåg inte.

DISKUSSION

Samtliga beskrivna fall av binjurebarkssvikt representerar astmatiker med flerårigt bruk av inhalationssteroider i maximal rekommenderad dos eller däröver. Alla tre hade också åren före diagnos fått sporadiska perorala kortisonkurer. Artikelns tes är att långvarigt bruk av inhalerat kortison i enstaka fall kan medföra binjurebarkssvikt.

Varför får vissa individer binjurebarkssvikt vid behandling med inhalationssteroider? En signifikant påverkan på hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln (HPA-axeln) vid behandling med inhalationssteroider har påvisats i vissa studier [9, 10]. Inhalerad dos har som förväntat stor betydelse. Om man

SAMMANFATTAT

Inhalationssteroider har under de senaste decennierna revolutionerat astmabehandlingen, men de har också i sporadiska fall (i första hand bland barn) medfört sekundär binjurebarkssvikt som önskad bieffekt.

Tre fallbeskrivningar av sekundär binjurebarkssvikt hos vuxna svenska astmatiker presenteras. **Bakomliggande orsak** bedömdes i samtliga fall vara användande av inhalationssteroider i höga doser.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

■ FAKTA 1.

Symtom som bör väcka misstanke om binjurebarkssvikt

- Trötthet
- Illamående
- Infektionsbenägenhet
- Svårkontrollerad astma
- Långvarigt bruk av inhalationssteroid i hög dos

håller sig i den nedre halvan av doseringsintervallet är risken för suppression av binjurebarken försumbar [11, 12]. Ekvivalenta doser för de vanligaste steroidtyperna anses vara: flutikason 500 µg = budesonid 800 µg = beklometason 1 000 µg [13].

Individuellt ökad känslighet är en hypotes som framförts som förklaring till varför enstaka personer drabbas. Genetiska studier erbjuder visst stöd för det antagandet [14].

Nedsatt lungfunktion förefaller vara en skyddande faktor; förklaringen antas vara att mindre yta i luftvägarna exponeras för läkemedel [15]. KOL-patienter, som definitionsmässigt har sänkt lungfunktion i större eller mindre utsträckning, är mycket riktigt svåra att hitta bland fallrapporter om binjurebarkssvikt sekundär till användning av inhalationssteroider [16].

Med tanke på att patienter med svår KOL ofta både har hög dos inhalationssteroider och frekvent ordineras peroralt kortison, är det motiverat även för den här patientkategorin att reflektera över binjurebarksfunktionen.

Som nämnts inledningsvis har typen av använd steroid betydelse; flutikasonpropionat har dominerat i fallbeskrivningarna av sekundär binjurebarkssvikt. Orsaken har förmodligen att göra med preparatets långa halveringstid när det hamnar i systemcirkulationen [17]. Rapporterade fall hos användare av budesonid, den i Sverige dominerande steroiden, förekommer men är fåtaliga [18-20]. Beklometason förefaller också vara relativt förskonat i det här avseendet [21].

Peroral kortisonbehandling kan ge signifikant påverkan på binjurebarken, även om steroidkurer som varar mindre än 3 veckor och där inte mer än 10 mg prednisolon/dag använts inte anses hämma HPA-axeln. Långvarigt bruk av inhalationssteroider i hög dos har konstaterats kunna försvåra återhämtningen av HPA-axeln efter peroral kortisonkur [22].

Rimligen finns ett antal odiagnostiserade fall i Sverige

Rimligen finns ett antal odiagnostiserade liknande fall i Sverige [23]; utmaningen är att hitta dem. I de aktuella fallen ledde slumpmässigt tagna serumkortisolvärden i samband med mottagningsbesök till diagnos. Prov för serumkortisol bör tas på morgonen kl 7-8. Morgonvärden över 400 nmol/l talar starkt mot binjurebarkssvikt [24], och värden över 550 nmol/l utesluter binjurebarkssvikt i ett stressfritt tillstånd.

I flertalet fall kommer man dock inte särskilt långt med ett enstaka blodprov. Om det finns en grundad misstanke om bristfällig binjurebarksfunktion, bör snabbt Synacthentest utföras. Det vanligaste förfarandet är lågdos Synacthentest: 1 µg syntetiskt ACTH (Synacthen) ges intravenöst efter det att

utgångsvärdet tagits. Prov för serumkortisol tas sedan 30 min och 40 min efter injektionen. Binjurebarksinsufficiens föreligger inte om serumkortisol överstiger 500-550 nmol/l vid någon provtagningstidpunkt inklusive utgångsvärdet. Testet kan utföras vid vilken tid på dygnet som helst. Ett observandum är dock att testet kan vara normalt vid akut hypofys-svikt, eftersom binjurebarken fortsatt kan reagera på ACTH.

Kliniker bör vara uppmärksamma på symtom på hämrad binjurebarksfunktion (Fakta 1) när man sänker dosen av inhalationssteroider hos patienter som under lång tid haft höga doser och/eller i de fall där flera stöddoser med glukokortikoider givits under kort tid. Binjurebarksfunktionen bör då utvärderas med Synacthentest. I vissa av dessa fall kan det bli aktuellt med substitutionsbehandling med hydrokortison i tablettform till dess binjurebarken återhämtat sig.

Patienter som behandlas med inhalationssteroider där iatrogen binjurebarkssvikt konstaterats bör få muntlig och skriftlig information om att de behöver extra tillförsel av glukokortikoider vid feber och interkurrent sjukdom och att parenteral tillförsel av kortison och vätska krävs vid allmänpåverkan, kräkning och/eller diarré.

SAMMANFATTNING

Binjurebarksfunktionen bör undersökas hos patient som under lång tid haft inhalationskortison i hög dos, speciellt om hon/han erhållit perorala steroidkurer, anger trötthet, är svårbehandlad eller har täta infektioner.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christer Janson har erhållit föreläsararvoden för föreläsningar om behandling av astma och KOL av AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Meda, Boehringer Ingelheim och Novartis.*

■ *Eva Norrman, Umeå, diagnostiserade ett pilotfall med sekundär binjurebarksinsufficiens.*

■ SUMMARY

Inhaled steroids have for several decades been a cornerstone of asthma treatment. They have a reputation of being well tolerated and having few side effects. It is common knowledge that long-time systemic steroid treatment is accompanied by a multitude of side-effects. One of them is the effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with more or less decreased function of the adrenal cortex. In the literature there are some case reports of adrenal insufficiency secondary to treatment with inhaled steroids, mostly among children. We report three cases of secondary adrenal insufficiency in adult asthmatics treated with fluticasone propionate with doses slightly above the recommended limit. Our conclusion is that significant adrenal side effects of inhaled steroids seem to be more common than previously thought. The recommendation is to measure cortisol in serum (in the morning) or make a Synacthen test in patients that could be at risk of adrenal dysfunction.

REFERENSER

- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. <http://www.ginasthma.org>
- Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J*. 2002;19(6):1207-9.
- Sim D, Griffiths A, Armstrong D, et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J*. 2003;21(4):633-6.
- Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:13.
- Zimmerman B, Gold M, Wherrett D, et al. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(3):425-6.
- Greenfield JR, Samaras K. Suppression of HPA axis in adults taking inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2006;61(3):272-3.
- Holme J, Tomlinson JW, Stockley RA, et al. Adrenal suppression in bronchiectasis and the impact of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1047-52.
- Rask E, Eriksson JW, Forsberg G. Inhalationssteroider gav binjurebarkshämning. *Läkartidningen*. 1997;94(40):3529-30, 3533.
- Fardon TC, Lee DK, Haggart K, et al. Adrenal suppression with dry powder formulations of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):960-6.
- Wlodarczyk JH, Gibson PG, Caesar M. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):23-30.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):941-955.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(5):960-7.
- Boulet LP, Becker A, Bérubé D, et al. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ*. 1999;161(11 Suppl):S1-61.
- Tsartsali L, Papadopoulos M, Lagona E, et al. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):88-95.
- Lee DK, Bates CE, Currie GP, et al. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(3):253-8.
- Samaras N, Schneider A, Frangos E, et al. A rare case of adrenal insufficiency induced by inhaled corticosteroids. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(5):841-2.
- Brown PH, Blundell G, Greening AP, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids. *Respir Med*. 1991;85(6):501-10.
- Mydin HH. Case history: a case of adrenal insufficiency secondary to Symbicort. *InnovAiT*. 2010;3:182-3.
- Wong J, Black P. Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. *BMJ*. 1992;304(6839):1415.
- Zwaan CM, Odink RJ, Delemarre-van de Waal HA, et al. Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet*. 1992;340(8830):1289-90.
- Molimard M, Girodet PO, Pollet C, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf*. 2008;31(9):769-74.
- Nguyen KL, Lauver D, Kim I, et al. The effect of a steroid »burst« and long-term, inhaled fluticasone propionate on adrenal reserve. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(1):38-43.
- Lapi F, Kezouh A, Suissa S, et al. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J*. 2013;42(1):79-86.
- Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(2):221-6.