
Är behandling av astma skadligt?

Jaakko Herrala

Forskning har visat att sextio procent av astmatikerna har haft biverkningar av läkemedel mot sin sjukdom. Hos en tredjedel av vuxna och en fjärdedel av barn har biverkningarna varit så svåra att patienten på eget bevåg utelämnat en del eller minskat sina doser. Läkemedelsindustrin har därför under de senaste åren satsat stort på att utveckla astmamediciner som skall tas med glesare intervaller, har bättre effekt och ger färre biverkningar. Vid varje patientbesök bör läkaren höra sig för om patienten haft biverkningar av sin medicinering eller om doseringen vållat bekymmer. Man kan oftast minimera biverkningarna antingen genom att ändra doseringen eller byta preparat för upprätthålla patientens ordinationsföljsamhet.

Behandlingen av astma har undergått en enorm förändring de senaste 15 åren. Från symtomlindrande sympatomimetika har man övergått till att behandla sjukdomens verkliga patofysiologi, dvs. antiinflammatoriska läkemedel har intagit platsen som förstahandsmediciner vid astma. Även övergången från tabletter till inhalationspreparat har förbättrat astmapatienternas livskvalitet och kontrollen av astma. Vid inhalationsbehandling används små läkemedelsdoser, vilket kan förmodas ge mindre eventuella biverkningar. Men är det så? Det är skäl att stanna upp och överväga huruvida fördelarna med behandlingen är större än läkemedlets eventuellt skadliga effekter.

Cirka tio procent av Finlands befolkning lider av astma eller astmaliknande symptom. Inemot 200 000 astmapatienter var berättigade till specialersättningsgilla mediciner i slutet av 1999. Flera astmamediciner används också vid behandlingen av obstruktiv lungsjukdom. Enligt olika uppskattningar lider cirka 400 000 finländare av obstruktiv lungsjukdom. Astmamedicinerna utgör den näst största kostnadsgruppen bland de speci-

alersättningsgilla medicinerna näst efter blodtrycksmedicinerna. Användningen uppskattas öka kraftigt de kommande åren. Läkemedelskategorin har de senaste åren utökats med många nya preparat. Man har inte nämnvärt uppmärksammat eventuellt skadliga effekter. Det är mest olägenheterna med kortkosteroider som har diskuterats, vilket även denna översikt fokuseras på. I översikten beskrivs eventuella biverkningar av olika kategorier av astmamediciner samt ges praktiska anvisningar om hur de kan undvikas.

Sympatomimetika

β_2 -sympatomimetika indelas i kort- och långverkande. Kortverkande är fenoterol, salbutamol och terbutalin. Långverkande är for-

FÖRFATTAREN

MD Jaakko Herrala är biträdande överläkare vid Tammerfors universitetssjukhus lungklinik.

Tabell 1. Eventuella biverkningar av kortikosteroider

<i>Lokala biverkningar</i>
Heshet
Jästsvampsinfektioner i mun och svalg
Hosta
<i>Systemiska biverkningar</i>
Effekter på hypothalamus-hypofys-binjurebarkssystemet
Grå starr, högt ögontryck
Hudatrofi, hematomtendens
Effekter på kolhydrat- och fettmetabolismen
Effekter på benmetabolismen samt osteoporos
Hormonella effekter
Retarderad tillväxt hos barn
Psykiska effekter

moterol och salmeterol. Formoterol har även kortverkande sympatomimetiska effekter.

Kortverkande sympatomimetika har ett brett terapeutiskt spektrum, vilket gör det möjligt att i akuta situationer använda dem i doser som är mångdubbla jämfört med den dagliga uppehållsdos. Eftersom de tämligen effektivt lindrar astmasymtomen, kan det hända att patienten bara förlitar sig på dem och glömmar att ta antiinflammatoriska läkemedel. Om patienten behandlar sin astma bara med stora doser sympatomimetika utan tillräcklig antiinflammatorisk medicineri, kan inflammationen i bronkerna förvärras och leda till ett kortikoidresistent tillstånd, som till och med kan bli livsfarligt. I situationer med överdosering av sympatomimetika skall specialsjukvården alltid konsulteras. Det har observerats att även långverkande sympatomimetika ibland ordinerats utan antiinflammatoriska medel. Men även de borde alltid kombineras med tillräcklig och effektiv antiinflammatorisk medicineri. Långverkande sympatomimetika har för övrigt inte observerats vara skadligt i långtidsbruk.

β_2 -sympatomimetika verkar genom β_2 -receptorerna. Receptorer förekommer även på andra håll än i luftrören, såsom i skelettmuskulerna, hjärtat och blodkärlsväggarna. Till de biverkningar som kan förekomma hör, darrning, palpitation och blodtrycksfall. Biverkningarna hos inhalerade β_2 -sympatomimetika tolereras i allmänhet bra, men givna parenteralt och per os kan β_2 -sympatomimetika ibland ge svåra biverkningar. Ibland ger de upphov till hjärtarytmier och ischemi eller bidrar till hjärt-

infarkt. Stora doser β_2 -sympatomimetika kan sänka blodets kaliumnivå och försämrade diabetikers sockerbalans.

Sympatomimetika associeras med begreppet tolerans. Det innebär att β_2 -sympatomimetikas effekt och verkningstid blir kortare när de upprepade gånger används i stora doser. Detta kan även vara till fördel eftersom darrningen oftast minskar vid långvarigt bruk. Fenomenet har ofta förknippats med ökat antal dödsfall i astma som observerats i anslutning till bruket av β_2 -sympatomimetika. Samtidig användning av inhalationskortikosteroid minskar faran för tolerans.

Antikolinergika

Ipratropiumbromid och oxitropiumbromid används i inhalationsform som astmamedicin. De hämmar parasympatisk bronkobstruktion som förmedlas av acetylkinin.

Biverkningarna påminner om atropinets effekter. De mest typiska är torr mun- och nässlemhinna, huvudvärk och illamående. Takykardi, ackommodationsrubbningar, funktionsrubbningar i matsmältningskanalen och urinretention är sällsynta, eftersom bara en mycket liten mängd inhalerat läkemedel upptas i blodet. Hos patienter med prostatahyperplasi är det skäl att följa situationen. Om det kommer läkemedel i ögonen vid inhalation kan ögontrycket stiga.

Antikolinergika kan i enskilda fall orsaka hosta efter inhalationen. Även paradoxal bronkokonstriktion har har påträffats i likhet med övriga luftrörsvidgande medel.

Om patienten är känslig för takykardi och darrning av β_2 -sympatomimetika är det bra att komma ihåg antikolinergika som alternativ medicin.

Inhalationskortikosteroider

Kortikosteroider i inhalationsform är astma-behandlingens hörnsten. Användningen av dem har ändrats sedan 1980-talet och fram till våra dagar efter nya direktiv. Behandlingen borde inledas på ett tidigt stadium och med relativt stora doser, som sedan minskar när symtomen lättar. Doserna lämnas ofta ojusterade, vilket ökar risken för eventuella biverkningar. I regel är inhalationskortikosteroidernas biverkningar få och hindrar sällan regelbunden medicineri, i synnerhet när man använder minsta möjliga effektiva dos [1]. Inhalationskortikosteroidernas biverk-

ningar indelas i lokala och systemiska (Tabell 1).

Från patientens synpunkt är lokala biverkningar tråkigast. I synnerhet diabetiker och patienter som får immunsuppressiv behandling eller stora doser inhalationskortikosteroider får lätt jästsvampsinfektioner i munnen och svalget. Omsorgsfull sköljning av munnen och gurgling av svalget hjälper de flesta. Jästsvampsinfektioner kan förebyggas genom att munnen sköljs med vatten, någon syrlig vätska eller mineralvatten. Heshet orsakas huvudsakligen av atrofi av stämbandsmusklerna av kortikosteroider. När medicinen utsätts återställs rösten i allmänhet inom en vecka i ursprungligt skick. Biverkningar i mun och svalg kan reduceras genom att patienten använder volymutvidgning i anslutning till inhalationsaerosoler. Man får ofta pröva sig fram innan varje patient får ett lämpligt preparat som har så få biverkningar som möjligt.

Systemiskt verkande steroidtabletters effekt i behandlingen av astma har varit känd i decennier. Även deras systemiska biverkningarna har varit allmänt bekanta: osteoporos, aseptisk bennekros, högt blodtryck, övervikt, funktionsrubbnings i binjurebarken, diabetes, rubbningar i fettämnesomsättningen, sår i övre delen av gastrointestinalkanalen, grön och grå starr samt psykiska störningar. Man har tänkt sig att inhalationskortikosteroider ger motsvarande biverkningar. Läkemedelsdoser som ges i inhalationsform är dock tiotals gånger mindre och verkar huvudsakligen i bronkerna. Därför blir de väntade biverkningarna synnerligen få. Många undersökningar om eventuella biverkningar har dock utförts i synnerhet på 1990-talet.

Risken för benskröhet har varit den mest fruktade biverkningen. I Tabell 2 presenteras de mest betydande publicerade undersökningarna om inhalationssteroidernas effekter på skelettet både hos barn och vuxna. Största delen av undersökningarna är transversella undersökningar. Enligt dem har tendensen till skröhet ökat om budenosid eller beklometason använts i större doser än 1,5 mg och flutikason mer än 0,75 mg om dygnet i långa tider.

Tabell 2. Effekter av inhalationssteroider på benskröhet

Referens	Patienter (M/K)	Medel- ålder	Inhalerat medel och medeldos	Under- sökning	Beh.tid, medeltal	Huvudsakligt resultat
Stead et al. 1990 [2]	11	54	BDP eller BUD 1 mg	P	5,5 år	Minskad bentätthet i lumbalregionen och underarmen
König et al. 1991 [3]	12	10	BDP 0,63 mg	P	2,1 år	Ingen verkan
Wolf et al. 1991 [4]	5 (2/3)	44	BDP eller BUD 0,33 mg	P	4,2 år	Ingen verkan
Luengo et al. 1991 [5]	21 (7/14)	59	BDP 0,63 mg	S	2 år	Ingen verkan
Packe et al. 1992 [6]	20 (11/9)	38	BDP 1,5 mg	P	4 år	Minskad bentätthet i lumbalregionen i jämförelse med kontrollgrupp
Boulet et al. 1993 [7]	37	Vuxna	BDP eller BUD 1,1 mg	P	2,9 år	Ingen verkan
König et al. 1993 [8]	18	10	BDP 0,63 mg	P	2,1 år	Ingen verkan
Ip et al. 1994 [9]	30 (12/18)	33	BDP eller BUD 1,1 mg	P	3,3 år	Hos kvinnor var en minskning av bentättheten i lårbenshalsen och lumbalregionen positivt korrelerad med steroiddosen
Baraldi et al. 1994 [10]	14 (11/3)	9,1	BDP 0,35 mg	S	6 m	Ingen verkan
Kinberg et al. 1994 [11]	30 (20/10)	11	BDP eller BUD	P	3,8 år	Ingen verkan
Herrala et al. 1994 [12]	19 (0/19)	53	BDP 1,0 mg	S	1 år	Ingen verkan
Toogood et al. 1995 [13]	69 (26/43)	60	BDP eller BUD 1,3 mg	P	10,1 år	En minskning av bentättheten i lumbalregionen var positivt korrelerad med steroiddosen
Hanania et al. 1995 [14]	18 (6/12)	37	BDP eller BUD 1,32 mg	P	2,5 år	En sänkt bentätthet i lårbenshalsen var positivt korrelerad med steroiddosen och behandlingstidens längd
Hopp et al. 1995 [15]	15 (11/4)	10	BDP 0,37 mg	P	8 m	Ingen verkan
Martinati et al. 1996 [16]	44 (31/13)	7	BDP 0,32 mg	P	6,7 m	Ingen verkan
Luengo et al. 1997 [17]	48 (15/33)	56	BDP eller BUD 0,66 mg	S	2 år	Ingen verkan
Wisniewski et al. 1997 [18]	47 (19/28)	32	BDP eller BUD 0,62 mg	P	7,8 år	Hos kvinnor var en minskning av bentättheten i lumbalregionen positivt korrelerad med den kumulativa steroiddosen
Agertoft och Pedersen 1998 [19]	57	3-6	BUD 0,5 mg	P	4,5 år	Ingen verkan

M = män, K = kvinnor, BDP = beklometasonidipropionat, BUD = budenosid, P = tvärsnittsstudie, S = uppföljningsstudie

Motsvarande gränser gäller även för funktionsrubbning i hypotalamus-hypofys-binjuresystemet. Även med lägre doser än de nämnda har nedsatta morgon- och dygnskortisolnivåer uppmätts [20]. Om patienten råkar i en stresssituation, t.ex. operation eller olycka, kan symtom på glukokortikoidsvikt uppträda.

Det har visats att längdtillväxten hos barn hämmas med doser som motsvarar mer än 0,4 mg beklometason om dygnet. Men det har ändå inte påvisats att läkemedlen skulle ha någon effekt på den slutgiltiga längdprognosen i vuxen ålder. Astma som kronisk sjukdom kan i och för sig hämma längdtillväxten. FDA (Food and Drug Administration 1998) i USA har krävt att alla näs- och inhalationssteroider skall försees med en anteckning om att de kan orsaka rubbningar i längdtillväxten. Enligt undersökningarna tolererar barn inhalationssteroider bättre än vuxna i förhållande till vikt och längd. Den ökade användningen av dem har avgjort förbättrat behandlingsbalansen vid astma hos barn. Inhalationssteroider bör inte undvikas hos barn eftersom de reducerar de kroniska förändringarna i bronkerna.

Subkapsulär gråstarr av inhalationssteroider ha beskrivits hos i genomsnitt 9 procent av patienterna [21]. Etnisk bakgrund, ålder och den kumulativa mängden steroid inverkar på dess uppkomst. Däremot har man fått kontroversiella resultat av effekterna på förhöjt ögontryck och vidvinkelglaukom [22]. Inhalationssteroider i stora doser över tre månader orsakade riskförhållandet 1,44 (95 % konfidensintervall 1,01–2,06). Enligt ovanstående rekommenderas att patienter som använder mer än 1,5 mg beklometason eller budesonid om dygnet (flutikason 0,75 mg) skall undergå ögonundersökning med två års intervaller.

Hudatrofi påträffas hos 15–19 procent av patienterna. Tendens till hudhematom är allmänast hos äldre kvinnliga patienter. Med beklometasondosor över 1,0 mg förekommer hudhematomtendens hos hälften av patienterna.

Kaliumnivån i serum kan sjunka i synnerhet med tabletkortison men även i liten utsträckning med inhalationssteroider. Vid behandling av astma med steroider i det akuta stadiet skall kaliumnivån följas.

Skillnaderna i biverkningarna är små mellan de olika inhalationssteroiderna. Sköljning av munnen, inhalationssätt, metaboliseringsväg, vilken andel av läkemedlet som gått i lungorna och tarmen samt preparatform inverkar

Tabell 3. Eventuella biverkningar av teofyllin

Magbesvär	Prostatabesvär
Huvudvärk	Darrning
Trötthet	Svettning
Nervositet	Hjärtklappning
Depression	

på mängden systemiska biverkningar. Även de individuella skillnaderna är stora när det gäller biverkningar. Enligt undersökningarna finns det evidens för att flutikason har något färre biverkningar än beklometason och budesonid med doser som överstiger 0,8 mg om dygnet.

Teofyllin

Användningen av teofyllin som astmamedicin har minskat under 1990-talet. Bruket har minskat i synnerhet på grund av ökad användning av inhalationskortikosteroider och långverkande sympatomimetika. Användningen av teofyllin har begränsats framför allt av dess många problem; rikligt med biverkningar, interaktioner med andra mediciner och smal terapeutisk bredd.

Teofyllin stimulerar det centrala nervsystemet, hjärtat, skelettmuskulerna och relaxerar glattmuskulaturen. Biverkningarna koncentreras ofta till dessa organ (Tabell 3). Mest klagar patienterna på magbesvär som beror på ökad utsöndring av magsyra samt gastroesofagial reflux. Detta kan vara förknippat med illamående och kräkningar. Besvär från centrala nervsystemet, huvudvärk, trötthet, nervositet, depression och sömnlöshet orsakas av adenosinantagonism. Hos en del patienter förekommer darrning, svettning och hjärtklappning i början av behandlingen, men detta kan försvinna i fortsättningen. Om rytmrubbningarna fortgår skall man överväga att sätta ut läkemedlet. Teofyllin är även ett kärlutvidgande medel som ökar den perifera cirkulationen ("blood steal"), men hjärnans cirkulation kan försvagas. Ökad risk för konvulsioner föreligger vid acidosis, hyperkarbi, samt hypoalbuminemi av leversjukdomar. Sällsynta biverkningar av teofyllin är depression, desorientering, psykos, överkänslighetsreaktioner och muskelkramp. Med läkemedlet har även beskrivits två fall av hepatit och fall av Stevens–Johnsons syndrom.

Trots alla problem har läkemedlet fortfarande sin ställning i astmabehandlingen. Det lämpar sig t.ex. för behandling av nattlig astma, samt som kompletterande medicin vid medelsvår astma. Det finns också belägg för att teofyllin i låga doser potentierar inhalationssteroiders effekt, varvid steroiddosen kan sänkas och eventuella biverkningar begränsas.

Leukotrienantagonister

Leukotrienantagonisterna är den nyaste läkemedelskategorin. Till gruppen hör zafirlukast och montelukast. De är mediciner som doseras enbart i tablettform. Deras ställning vid behandlingen av astma är ännu inte etablerad. De kan användas bl.a. som kompletterande läkemedel när inhalationskortikosteroidernas doser blir höga.

Preparaten i gruppen tolereras i allmänhet väl och är förenade med mycket få biverkningar. Vanligast är huvudvärk och gastrointestinala symtom. Som sällsynta biverkningar har rapporterats olika utslag, svullnader i benen, hematomtendens och agranulocytos. Enstaka hepatitfall har rapporterats men symtomen har gått över när behandlingen avbrutits. I några fall har ett läkemedel kombinerats med Churg–Strauss syndrom, men belägen är än så länge bristfälliga och syndromet kan ha varit associerat med själva astman.

Kromoner

Till kromonerna räknas dinatriumkromglukat och nedokromil. Deras biverkningar har ansetts så lindriga att bl.a. dinatriumkromglukat förr rekommenderades som förstahandsläkemedel hos barn för lindring av astma. På grund av stor partikelstorlek ger de hosta och halsirritation i synnerhet efter inhalering. Paradoxalt kan de orsaka bronkospasm. De bör åtminstone inte användas vid akuta astmaanfall. Biverkningar av nedokromil är huvudvärk, dålig smak i munnen, illamående, kräkningar, gastrointestinala besvär och magsmärter. Huvudvärken kan försvinna redan efter en vecka.

Sammandrag

En patients astma kan vara olika svår under olika år, vilket kan leda till att ökad medicineringsomgång krävs under svårare tider ofta i onödan pågående i många år. Genom att trappa ner en onödigt stor medicineringsomgång minskar

man eventuella biverkningar av astmamediciner. Om doseringen av någon enstaka astmamedicin måste ökas till den övre gränsen för det terapeutiska området, är det ofta fördelaktigare från biverkningssynpunkt att kombinera två eller flera astmamediciner och därmed minska biverkningarna av en enskild medicin. Med tanke på patientens långtidsprognos är fördelarna med astmamediciner i regel större än deras marginella biverkningar.

MD Jaakko Herrala
TAYS, keuhkosairauksien klinikka
36280 Piconlinna
E-post: jaakko.herrala@tays.fi
eller: jherrala@sci.fi

Referenser

1. Puolijoki H, Tala E. Inhalaatiosteroidien sivuvaikutusriskit. *Suom Lääkäril* 1993;48 (6):457.
2. Stead RJ, Horsman A, Cooke NJ and Belchetz P. Bone mineral density in women taking inhaled corticosteroids. *Thorax* 1990;45:792.
3. König MD, Cervantes C, Hillman L, Levine C, Douglas C and Maloney C. Bone mineralization in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol* 1991;78:312.
4. Wolff AH, Adelsberg B, Aloia J and Zitt M. Effect of inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic patients: a pilot study. *Ann Allergy* 1991;67:117.
5. Luengo M, Del Rio L, Guanabens N and Picado C. Long-term effect of oral and inhaled glucocorticoids on bone mass in chronic asthma. A two year follow-up study. *Eur Respir J* 1991;suppl 14:342S.
6. Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP and Reid DM. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992;47:41.
7. Boulet LP, Giguere MC, Milot J and Brown J. Long-term effects of high dose inhaled steroids on bone turnover and density. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A293.
8. König P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, Janhson L and Allen S. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993;122:219.
9. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A and Ng M. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994;105:1722.
10. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A and Zacchello F. Effects of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994;7:710.
11. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven BA and Gallacher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *Clin Immunol* 1994;94:490.
12. Herrala J, Puolijoki H, Impivaara O, Liippo K, Tala E and Nieminen MM. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994;15:621.
13. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings B, Haddad RG and Drost D. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:157.
14. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP and Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:571.
15. Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J and Gallagher GC. Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:189.

-
16. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S and Boner A. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:232.
 17. Luengo M, del Rio L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J* 1997;10:2110.
 18. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H. Cross section investigation of the effects of inhaled corticoids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997;52:853.
 19. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density on children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Care Med* 1998;157:178.
 20. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941.
 21. Urban RC. Corticosteroid induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102.
 22. Garb E, Le Lorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722.