

Pertti J. Neuvonen, Eeva Ryhänen ja Marjut Ranki-Pesonen

## Lääkkeiden yhteisvaikutus syynä inhaloidun budesonidin systeemivaikutuksiin

Valtaosa keuhkoihin tarkoitetuista glukokortikoideista niellään, mutta sytokromi P<sub>450</sub>-3A4 -entsyymi (CYP3A4) inaktivoi ne jo imeytymisvaiheessa. Suositeltuina annoksina ne eivät yleensä aiheuta systeemisiä haittavaikutuksia, mutta CYP3A4:ää estävä oheislääkitys lisää riskiä. Kuvaamme potilaan, joka oli käyttänyt pitkään prednisonia 5 mg/vrk, flukonatsolia ja inhaloitavaa budesonidia. Verenpainelääkkeenä hänellä oli verapamiili. Parin vuoden kuluessa verapamiilin aloittamisesta havaittiin osteoporoosi ja lisämunuaisloma. Keskipahvoina CYP3A4:n estäjinä verapamiili ja flukonatsoli 3–5-kertaistavat budesonidialtistuksen. Pitkäaikainen prednisonin käyttö ja budesonidin yhteisvaikutukset selittävät havaitut glukokortikoidien systeemivaikutukset. Muihinkin inhaloitaviin glukokortikoideihin liittyy yhteisvaikutusriski CYP3A4-estäjien käytön yhteydessä.

Inhaloitavien glukokortikoidien avulla voidaan hillitä keuhkoputkien limakalvon tulehdusta, eikä systeemisiä haittavaikutuksia yleensä esiinny. Pitkään systeemiseen glukokortikoidihoitoon liittyy muun muassa osteoporoosin riski. Glukokortikoidien käytön jälkeinen lisämunuaisloma syntyy lääkkeen estettyä pitkään kortikotropiinin vapauttajahormonia (CRH) hypotalamuksesta, jolloin potilaan oma kortisolintuotanto heikentyy tai ehtyy (1). Vähemmän tunnettua on, että myös hengitettävät glukokortikoidit suurina annoksina tai yhdessä eräiden lääkemetaabolian estävien lääkkeiden kanssa voivat aiheuttaa näitä systeemisiä haittoja ja lisätä lisämunuaisloman riskiä (2).

Inhaloitavaa budesonidia pidetään hyvin siedettynä, kun pitäydytään valmisteyhteenve-tojen mukaisissa annoksissa. Enintään 1,6 mg/vrk annoksena aikuisille se ei yleensä jarruta merkittävästi hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais- eli HPA-akselia (3,4). Yleisin haitta on lasten kasvun hidastuminen (5,6).

Potilaallamme havaittiin osteoporoosi ja muita systeemisiä haittoja prednisonin (5 mg/vrk), inhaloitavan budesonidin sekä samanai-

kaisen verapamiilin ja pieniannoksisen flukonatsolin käytön jälkeen. Lääkitys jatkui vuosia ennen yhteisvaikutuksen havaitsemista.

### Oma potilas

Astmaa sairastava 74-vuotias nainen oli käyttänyt inhaloitavia glukokortikoideja vuosikymmeniä. Astmalääkitystä tehostettiin yliopistosairaalassa vuonna 2011. Hoidoksi valikoitui budesonidin ja formoterolin yhdistelmä, jota täydennettiin budesonidia sisältävällä inhalaattorilla (budesonidin vuorokausiannos yhteensä 1,2 mg) sekä montelukastilla (10 mg x 1).

Vuosina 2005–2014 metallisen lonkkaproteesin aiheuttaman tulehduksen hoitoon käytettiin prednisonia 5 mg/vrk ja vuodesta 2005 sammaksen estoon flukonatsolia 100 mg joka toinen päivä. Vuonna 2012 verenpainelääkitykseen (kandesartaani 16 mg/vrk ja hydroklooriatsidi 12,5 mg/vrk) lisättiin verapamiili (200 mg) depot-tablettina annoksella yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.

Osteoporoosi todettiin endokrinologian poliklinikassa vuonna 2013. Luuntiheyttä ei voitu mitata kaksiennergiaisella röntgenabsorptiometrialla (dual-energy absorptiometry, DXA) lannerangasta eikä reisiluun kauloista skolioosin ja lonkkaproteesien vuoksi, mutta ei-dominantin käden ranteen luuntiheys oli osteoporoottinen

**TAULUKKO 1.** Potilaan tutkimustuloksia.

	11/2015	8/2016	6/2019	Viitearvo
Seerumin kortisolipitoisuus <sup>1</sup> (nmol/l)	< 20	< 20	< 20	150–600
Plasman kaliumpitoisuus (mmol/l)	4,8	–	4,1	3,3–4,8
Plasman natriumpitoisuus (mmol/l)	143	–	143	137–145
Plasman kreatiniinipitoisuus (μmol/l)	68	70	68	50–90
Seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus (mmol/l)	1,26	1,18	1,28	1,15–1,20
Seerumin 25-OH-D <sub>3</sub> -vitamiinipitoisuus (nmol/l)	82	77	91	Yli 50
Ranteen luuntiheys (DXA, T-luku)	–	–	–2,9 SD	–

<sup>1</sup>Ennen verinäytteen ottoa viimeisestä hydrokortisonitabletin ottamisesta on kulunut 24 tuntia. Ennen 6/2019 mittausta hengittävät glukokortikoidivalmisteet olivat viikon tauolla.

(T-luku –3,1 SD). Viiden vuoden bisfosfonaattihoidon jälkeen vuonna 2019 ranteen luuntiheys oli ennallaan (T-luku –2,9 SD) (**TAULUKKO 1**). Osteoporoottisia mur tumia ei ole kehittynyt.

Reaktiota aiheuttanut lonkkaproteesi vaihdettiin ke-raamiseksi vuonna 2012. Prednisonin lopettamisen jäl-keen vuonna 2014 potilaan oma kortisolintuotanto ei käynnistynyt, ja siirryttiin hydrokortisoniin (10–15 mg/vrk). Vuonna 2017 prednisonilääkitys aloitettiin uudel-leen todetun pyrofosfaattitropatian ja seropositiivisen nivelreuman vuoksi. Alkuannos oli 25 mg/vrk ja sitä vä-hennettiin muutaman kuukauden kuluessa annokseen 5 mg/vrk.

Keväällä 2018 verapamiililääkitys lopetettiin, kun heräsi epäily sen glukokortikoidialtistusta lisäävästä vaikutuksesta. Prednisoni (5 mg/vrk) vaihdettiin hydro-kortisoniin (15 mg/vrk), mutta glukokortikoidihoitojen aiheuttama lisämunuaisloma jatkuu edelleen (**TAULUK-KO 1**).

## Pohdinta

**Yhteisvaikutusmekanismi.** Suomessa käytet-ään inhaloitavassa muodossa beklometasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonifuroaat-tia ja siklesonidia. Ne kaikki ovat CYP3A4:n substraatteja (**TAULUKKO 2**). Inhaloiduista glu-

kokortikoidiannoksista vain noin 5–35 % tai jopa vähemmän päätyy keuhkoihin, mistä ne imeytyvät verenkiertoon. Osa annoksista jää suun ja nielun limakalvolle ja voi imeytyä sieltä. Inhalointitekniikka ja käytetyt apuvälineet vaikuttavat siihen, kuinka suuri osa annoksesta päätyy keuhkoihin. Myös valmisteiden välillä on eroja.

Inhaloitavista glukokortikoidiannoksista jopa suurin osa kuitenkin niellään ja joutuu ruoansulatuskanavaan. Tämä nielty osa metaboloituu lähes täysin CYP3A4:n välityksellä suolen seinämässä ja maksassa jo ennen pääsyä systeemiverenkiertoon, joten normaalisti systeemisistä vaikutukset jäävät vähäisiksi. Tilanne on ratkaisevasti erilainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti sellaista lääkitystä, joka estää CYP3A4:ää (**TAULUKKO 3**). Tällöin plasman glukokortikoidipitoisuudet voivat moninker-taistua.

**Potilaan systeeminen glukokortikoidi-altistus ja syy-yhteydet osteoporoosiin.** Pitkäkestoinen prednisonilääkitys voi olla pieninäkkin annoksina haitallista luustolle. Myös inhaloitava glukokortikoidi voi käytetyn an-

**TAULUKKO 2.** Inhaloitavien glukokortikoidien ominaisuuksia. Yleensä vajaa kolmannes annoksista menee keuhkoihin ja suuri(n) osa annoksesta niellään. Pitoisuuskuvaajan alaisen pinta-alan (AUC) suureneminen kuvastaa systeemisen altistuksen maksimaalista lisääntymistä vahvaa CYP3A4:n estäjää käytettäessä.

Glukokortikoidi	Annos astman hoidossa (μg/vrk)	Niellystä annoksesta veren-kiertoon (%)	AUC:n suurin lisääntyminen CYP3A4:n estyessä
Beklometasoni	200–1 600	< 20 %	5–10-kertainen
Budesonidi	100–1 600	6–13 %	5–15-kertainen
Flutikasoni	100–1 000	< 1 %	> 10-kertainen
Mometasonifuroaatti	400–800	< 1 %	> 10-kertainen
Siklesonidi	80–160	< 1 %	> 10-kertainen

noksen mukaan pienentää luuntiheyttä ja lisää murtumariskiä (5). CYP3A4:n estäjien ja budesonidin yhteisvaikutuksella on todennäköisesti ollut myötävaikuttava merkitys haittojen lisääntymisessä, joskaan luuntiheystutkimuksia ei ollut aiemmin tehty.

Verapamiili on keskivahva CYP3A4:n estäjä, mutta sen vaikutuksesta budesonidipitoisuuksiin ei ole suoraa tutkimustietoa. Kuitenkin verapamiilin yhteisvaikutuksia CYP3A4:n avulla metaboloituvien, farmakokinetiikaltaan samantapaisten muiden lääkkeiden kanssa on tutkittu. Esimerkiksi simvastatiini ja buspironi metaboloituvat runsaasti jo suolen seinämässä CYP3A4:n avulla, ja verapamiili suurentaa moninkertaisesti niiden pitoisuuksia plasmassa (7,8).

Myös flukonatsoni estää CYP3A4:ää ja lisää sen avulla metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia veressä (9). On siis pääteltävissä, että verapamiili ja flukonatsoli yhdessä lisäsivät potilaamme systeemistä budesonidialtistusta noin 3–5-kertaiseksi. Tämä vastaisi systeemivaikutuksiltaan noin 10 mg:n prednisoniannosta (3,10).

**Vuosien glukokortikoidilääkityksen endokriiniset vaikutukset.** Glukokortikoidihoidon haittavaikutuksia ovat muun muassa Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisten vajaa toiminta, joka syntyy kortikotropiinin vapauttajahormonin erityksen häiriintyessä hypotalamuksessa ja HPA-akselin lamaantuessa (1).

Lisämunuaislaman riski on olemassa paikallistenkin glukokortikoidihoitojen jälkeen (11). Riskiin vaikuttavat lääkityksen kesto, annos ja käyttötapa (2). Lisämunuaislaman mahdollisuus on tärkeä muistaa stressitilanteiden yhteydessä, kun oma kortisolintuotanto ei kykene lisääntymään. Hypokortisolismien oireet eli voimakas väsymys, pahoinvointi ja hypotensio voivat ilmaantua esimerkiksi infektion, vamman tai leikkaustoimenpiteiden yhteydessä. Tilanne edellyttää hydrokortisoni- tai metyyli-prednisolonikorvaushoidon viiveetöntä aloittamista (12).

**CYP3A4:n estäjien yhteisvaikutus inhaloitavien glukokortikoidien kanssa** paljastui parikymmentä vuotta sitten, kun voimakkaana CYP3A4:n estäjänä tunnetun itrakonatsolin

**TAULUKKO 3.** Esimerkkejä CYP3A4:n estäjistä ryhmiteltyinä vahvoihin ja kohtalaisiin estäjiin. Vahvimmat CYP3A4:n estäjät voivat lisätä systeemistä altistusta glukokortikoideille jopa yli 5–10-kertaiseksi, heikommät estäjät vastaavasti vähemmän. Altistuksen suureneminen riippuu muun muassa inhaloitavasta glukokortikoidista, sen annostelutekniikasta ja estäjien annoksesta.

#### Vahvoja CYP3A4:n estäjiä

Ritonaviiri, kobisistaatti  
Itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli  
Klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini

#### Kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä

Flukonatsoli, mikonatsoli  
Diltiatseemi, verapamiili, amiodaroni, dronedaroni  
Imatinibi, siklosporiini  
Greippimehu, kannabis

havaittiin suurentavan inhaloidun budesonidin pitoisuuksia plasmassa jopa kymmenkertaisiksi (13). Tämän suomalaisen ensihavainnon jälkeen vastaavanlaisen yhteisvaikutuksen on todettu koskevan kaikkia muitakin kliinisessä käytössä olevia inhaloitavia glukokortikoideja.

Kirjallisuudessa on sittemmin julkaistu lukuisia tapausselostuksia potilaista, joille oli kehittynyt iatrogeeninen Cushingin oireyhtymä, sekundaarinen lisämunuaislama tai osteoporoosi, kun he olivat käyttäneet inhaloitavan glukokortikoidin ohella jotain CYP3A4:n estäjää. Useimmat kuvatuista tapauksista ovat liittyneet inhaloitavan flutikasonin tai budesonidin käyttöön yhdessä vahvoina CYP3A4:n estäjinä tunnetun HIV-lääke ritonaviirin tai konatsoliryhmän sienilääkkeiden kanssa (14–19). Yhteisvaikutus voi johtaa jo muutamien päivien tai viikkojen kuluessa glukokortikoidien systeemisten haittavaikutusten ilmaantumiseen. Myös kohtalaisesti CYP3A4:ää estäviin yleisesti käytettyihin lääkkeisiin, kuten diltiatseemiin, flukonatsoliin ja verapamiiliin, liittyy kliinisesti merkittävä yhteisvaikutusriski, vaikka niiden vaikutuksia inhaloitavien glukokortikoidien systeemiin pitoisuuksiin ei näytäkään tutkitun.

CYP3A4:n estäjien ja glukokortikoidien yhteisvaikutus on mahdollinen käytettäessä mitä tahansa CYP3A4:n estäjää minkä tahansa inhaloitavan glukokortikoidin kanssa (**TAULUKOT 2**

ja 3). Yhteisvaikutuksen kliinisen seuraus riippuu entsyymien eston voimakkuudesta ja glukokortikoidiannoksesta. Beklometasoni saattaa olla inhaloitavista glukokortikoideista vähiten herkkä yhteisvaikutuksille, koska sen systeeminen hyötyosuus on normaalistikin suurempi kuin muiden inhaloitavien glukokortikoidien. Sen systeeminen altistus ei siis ehkä ”moninkertaistu” yhtä paljon CYP3A4:n estämisen vaikutuksesta (TAULUKKO 2). Myös useimmat suun kautta otettavista glukokortikoideista, muun muassa metyyliprednisoloni ja deksametasoni, ovat herkkiä CYP3A4:n estäjien aiheuttamille yhteisvaikutuksille (20–22). Poikkeuk-

sena ovat prednisoni ja prednisoloni, joiden pitoisuudet eivät juurikaan suurene CYP3A4:n estäjien vaikutuksesta (23).

### Lopuksi

Inhaloitavien glukokortikoidien systeemisten haittavaikutusten riski lisääntyy, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä. Lisämunuaislamasta johtuvan glukokortikoidikorvaushoidon tarve tulee muistaa toimenpiteiden ja akuuttihoidon yhteydessä, jos potilaalla on ollut käytössä CYP3A4:n estäjä ja inhaloitava glukokortikoidi. ■

**PERTTI J. NEUVONEN, LKT, emeritusprofessori**  
Helsingin yliopisto, kliinisen farmakologian yksikkö

**EEVA RYHÄNEN, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri**  
HYKS, endokrinologian yksikkö

**MARJUT RANKI-PESONEN, LKT, vanhempi konsultti, dosentti**  
Medical Interscience Talents (M.I.T.) Consulting, Ltd  
Helsingin yliopisto

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Annikka Kalliokoski

### SIDONNAISUUDET

**Pertti J. Neuvonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lääketietokeskus), muut sidonnaisuudet (Orion Oy osakeomistus)

**Eeva Ryhänen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen)

**Marjut Ranki-Pesonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Desentum Oy), muut sidonnaisuudet (Desentum Oy hallituksen jäsen, Orionin osakkeiden omistus)

### SUMMARY

#### Drug interactions as explanation to systemic effects caused by inhaled budesonide

We describe a patient who had used for years inhaled budesonide and formoterol at recommended doses, and oral prednisone 5 mg/day. Some years after start of verapamil and a small fluconazole dose, osteoporosis and adrenal insufficiency were noticed. Verapamil and fluconazole as inhibitors of CYP3A4 markedly increase systemic exposure to budesonide. The long-term prednisone use as well as these budesonide interactions explain the adverse effects. Normally, a great part of inhaled glucocorticoids is swallowed and inactivated by CYP3A4. CYP3A4 inhibitors can increase systemic exposure to all inhaled glucocorticoids.

## KIRJALLISUUTTA

1. Charmandari EM, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383:2152–67.
2. Broersen LHA, Pereira AM, Jorgesen JOL, ym. Adrenal insufficiency in corticosteroid use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015;100:2171–80.
3. Aaronson D, Kaiser H, Dockhorn R, ym. Effects of budesonide by means of the Turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:312–9.
4. Sane T. Pitkääikäisen glukokortikoidihoidon seuranta. *Duodecim* 2008;124:651–7.
5. Sutter SA, Stein EM. The skeletal effects of inhaled glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14:106–13.
6. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, ym. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904–12.
7. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:177–82.
8. Lamberg TS, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:640–5.
9. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. *Brit J Clin Pharmacol* 1996;42:465–70.
10. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, ym. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:688–700.
11. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, ym. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46:133–41.
12. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, ym. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM* 2016;101:364–89.
13. Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, ym. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:362–9.
14. Rouanet I, Peyriere H, Mauboussin JM, ym. Cushing's syndrome in a patient treated by ritonavir/lopinavir and inhaled fluticasone. *HIV Med* 2003;4:149–50.
15. Schmid C, Naef R, Speich R, ym. Addition of inhaled fluticasone propionate to systemic immunosuppression after lung transplantation: Cushing's syndrome in patients on itraconazole comedication. *Transplantation* 2003;76:263–4.
16. Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, ym. Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. *Ann Pharmacother* 2004; 38:46–9.
17. De Wachter E, Vanbesien J, De Schutter I, ym. Rapidly developing Cushing's syndrome in a 4-year-old patient during combined treatment with itraconazole and inhaled budesonide. *Eur J Pediatr* 2003;162:488–9.
18. Hoover WC, Britton LJ, Gardner J, ym. Rapid onset of iatrogenic adrenal insufficiency in a patient with cystic fibrosis-related liver disease treated with inhaled corticosteroids and a moderate CYP3A4 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2011;45:1023.
19. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018; 379:2547–56.
20. Varis T, Kaukonen KM, Kivistö KT, ym. Plasma concentrations and effects of oral methylprednisolone are considerably increased by itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:363–8.
21. Varis T, Backman JT, Kivistö KT, ym. Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:215–21.
22. Varis T, Kivistö KT, Backman JT, ym. The cytochrome P450 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:487–94.
23. Varis T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral prednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:57–60.