

Flutikason versus beklometason eller budesonid vid astma

I en Cochrane-rapport har man granskat litteraturen i syfte att jämföra de tre mest använda kortisonpreparaten för inhalationsbehandling vid astma.

Tony Foucard

Akademiska barnsjukhuset
S-751 05 Uppsala

Bengt-Eric Skoogh

Lungmedicinska kliniken
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Göteborg

Antiinflammatorisk behandling med kortison som inhalation har förekommit sedan första hälften av 1970-talet. Beklometasonpropionat blev då tillgänglig som dosaerosol och kom till en början att användas på de svårast sjuka astmapatienterna i doser upp till 200 µg per dygn. Med tiden har den inflammationshämmande behandlingen visats vara mycket betydelsefull vid alla svårighetsgrader av astma, således även vid lindrig sådan, såvida besvären inte bara är tillfälliga och sporadiska. Bruket av inhalationskortison har därför ökat liksom given dygnsdos, vilket ökar biverkningsrisken. Flera nya preparat har blivit tillgängliga. Budesonid har funnits i ett par decennier medan flutikason är yngre. Dessa två preparat dominerar åtminstone den europeiska marknaden även om beklometason fortfarande används. Dessa tre preparat har stora likheter men skiljer sig åt något när det gäller farmakodynamiska egenskaper som fettlöslighet, halveringstid, systemisk tillgänglighet. Det betyder att viss skillnad mellan preparaten kan förekomma i dos/effektkurva liksom i dos/biverkningsrisk.

I standardtester av kortisoneffekter med t.ex. hudblekningstest och hämning av basofil histaminfrisättning har flutikason visat sig vara ungefär dubbelt så potent som beklometason och 25 % mer potent än budesonid i en och samma µg-dos (1, 2). Om dessa skillnader är kliniskt relevanta är ej till fullo klarlagt.

Hur skedde urvalet av studier?

I en Cochrane-rapport (ramme 1) har man granskat litteraturen i syfte att jämföra de tre mest använda kortisonpreparaten för inhala-

tionsbehandling vid astma (3). Bara prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier på barn från och med två års ålder och på vuxna med kronisk astma har inkluderats. Sökning har skett via databaser men även via tillverkarna av preparaten, författarna till funna studier, tidskrifter som ej inkluderats i databaserna samt sammanfattningar från de senaste årens möten inom de största föreningarna inom ämnesområdet.

57 publikationer omfattande 42 studier med mer än 10 000 patienter ansågs uppfylla kriterierna för att ingå i jämförelsen. Av dessa innefattade 31 studier parallella grupper och 11 var överkorsningsstudier men endast fyra av de senare hade en steroidfri washout-period mellan behandlingsperioderna. En tredjedel av studierna var gjorda på barn, och fyra av 42 studier innefattade endast primärvårdspatienter. Metodkvaliteten varierade i studierna. Endast tre studier fick 5 poäng enligt Jadad (hög kvalitet), 11 fick 4 poäng (god kvalitet), 12 fick 3 poäng (acceptabel kvalitet) och 16 studier fick 1 eller 2 poäng (bristfällig kvalitet). Av dessa var dock 14 endast publicerade som sammanfattning från möte, vilket medförde att tillgängliga detaljer var få. Eftersom studierna var upplagda på olika sätt, använda doser varierade, liksom använda effektvariabler, gick det endast undantagsvis att slå samman flera olika studiers resultat för att öka analysstyrkan av eventuella skillnader.

Resultat

I majoriteten av alla studier gavs flutikason i hälften så stor dos som beklometason och budesonid. I dessa studier fann man att flutikason gav en signifikant större förbättring av lungfunktionen mätt som FEV₁, medan inga signifikanta skillnader sågs för andra utfallsvariabler såsom symtom, vid behovs medicinerings eller studieavbrott på grund av exacerbation.

I sju studier där man använde samma dygnsdos av preparaten fann man i endast en studie signifikant bättre FEV₁ vid behandling med flutikason än med beklometason (medelskillnad 0,15 l). I två studier med kompletta data fann man ingen skillnad i morgon- eller kvälls-PEF enligt dagbok mellan flutikason och beklometason/budesonid, men i en tredje studie med inkompleta data sågs signifikant skillnad mellan flutikason och beklometason efter 12 veckors behandling (medelskillnad 15 respektive 10 l/min). Symtomfrekvens, behov av extramedicin (rescue) eller studieavbrott på

grund av astmaexacerbation skilde sig inte åt mellan flutikason och beklometason/budesonid. I en barnstudie sågs ingen skillnad i missade skoldagar mellan barn behandlade med flutikason och beklometason i dygnsdosen 400 µg.

I skenet av de få och små skillnader man erhöill i grupper som behandlades med samma dos av preparaten (se ovan) borde skillnaderna bli än mindre när flutikason gavs i lägre dos. Så var dock inte alltid fallet. I tre studier med parallella grupper där resultaten kunde slås samman erhöills signifikant bättre FEV₁ (mv 0,11 l) och större förbättring från basalvärdet av FEV₁ (mv 0,14 l). I två överkorsningsstudier erhöills dock inga signifikanta skillnader. För dagboks-PEF erhöills signifikant bättre morgon- och kvällsvärde för flutikason än för beklometason/budesonid (skillnad 13 respektive 11 l/min) i sju studier med parallella grupper på drygt 2 000 patienter. I fyra överkorsningsstudier kunde dock inte några säkra skillnader ses. För rapporterade symtom dag och natt, behov av extramedicin (rescue) eller astmaexacerbationer sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna vare sig i studier med parallella grupper eller med överkorsning.

Beträffande biverkningar gav flutikason signifikant mer halsirritation när flutikason gavs i halva dosen av beklometason/budesonid, men paradoxalt nog sågs ingen skillnad när preparaten gavs i samma dos. Någon skillnad i förekomst av Candidainfektion sågs ej, däremot gav flutikason i samma dos som beklometason/budesonid signifikant mer besvär av heshet. Denna skillnad sågs ej när dosförhållandet var 1 : 2.

Jämförelser av påverkan på HPA-axeln försvårades av metodologiska brister inklusive rapportering av insamlade data. Man ansåg att det ännu inte finns underlag för att göra en korrekt jämförelse av effekt/bieffektkvoten och därmed inte heller förutsättningar för att rekommendera det ena eller andra preparatet på den grunden.

Kommentarer

Bestämningen av kliniskt ekvipotenta doser av olika inhalerade kortisonpreparat är svår. Preparaten är inte bara olika. Bedömningen försvåras av att läkemedlen ges med hjälp av olika inhalatorer. Det innebär att partikelstorlek och flöden och därmed även deponering av läkemedlet i den nedre luftvägen kan variera mellan olika preparat även om den mängd som kommer ur apparaten är den-

! Ramme 1

- *Background.* Beclomethasone dipropionate (BDP) and budesonide (BUD) are commonly prescribed inhaled corticosteroids for the treatment of asthma, fluticasone propionate (FP) is newer agent with greater potency in in-vitro assays.
- *Objectives.* To compare the efficacy and safety of fluticasone to beclomethasone or budesonide in the treatment of chronic asthma.
- *Search strategy.* We searched the Cochrane Airways Group Trial Register (1999) and reference lists of articles. We contacted trialists and pharmaceutical companies for additional studies and searched abstracts of major respiratory society meetings (1997–1999).
- *Selection criteria.* Randomised trials in children and adults comparing fluticasone to either beclomethasone or budesonide in the treatment of chronic asthma. Two reviewers independently assessed articles for inclusion and methodological quality.
- *Data collection and analysis.* One reviewer extracted data. Quantitative analyses were undertaken using Review Manager 4.0.3 with Metaview 3.1.
- *Main results.* 42 studies (> 10,000 patients) met the inclusion criteria. Methodological quality was variable. When compared at a FP: BUD/BDP dose ratio of 1 : 2, fluticasone produced a significantly greater FEV1 (Weighted Mean Difference (WMD) 0.11 litres, 95 % Confidence Interval (CI) 0.01, 0.20 litres), morning PEF (WMD 13 L/min, 95 % CI 5, 22 L/min) and evening PEF (WMD 11 L/min, 95 % CI 1, 20 L/min). This applied to all drug doses, age groups, and delivery devices, although subgroup analyses suggested that the relative benefit of FP may be greater in more severe patients treated with higher doses of inhaled corticosteroid. No difference between fluticasone and beclomethasone or budesonide were seen for trial withdrawals (Peto OR 0.77, 95 % CI 0.54, 1.10). Symptoms and rescue medication use were widely reported but few trials provided sufficient data for analysis. A higher likelihood of pharyngitis (Peto Odds Ratio 2.16; 95 % CI 1.42, 3.28) was apparent when patients were treated with fluticasone at twice the dose of BDP/BUD, although was unexplained heterogeneity in this effect between trials. There was no difference in the likelihood of oral Candidiasis. Plasma cortisol and 24 hour urinary cortisol were measured frequently but data presentation was limited.
- *Reviewers' conclusions.* Fluticasone given at half the daily dose of beclomethasone or budesonide leads to small improvements in measures of airway calibre, but it appears to have a higher risk of causing side-effects when given at the same daily dose.

samma. Sammanstilling av mange kliniske studier er derfor ett bra s tt  t belyst ekvipotens. Men  ven en s dan sammanstilling  r f renad med problem. Denna rapport viser de sv righeter som man vanligvis m ter n r ulike studier ska bed mas gemensamt. Urvalet av patienter, varierende studiedesign

r rende t.ex. definitioner, dygnsdoser, behandlingstid, effektvariabler samt ofullst ndig datarapportering skapar sv righeter  t j mf re resultatene i poolad form. Man f r derfor ofte n je sig med  t se om resultatene av enskilda studier pekar i samme retning. Styrken i en Cochrane-rapport av dette

slag ligger i dess systematiske oppl gning. Den n granna litteraturs kningen g r det mindre sannolikt  t n gon viktig studie missats. Grupperingen av studiene etter deres oppl gning og bed mning av de enskilda studienes kvalitet g r det lettere  t bed ma hvilke skillnader som  r relevante.

Resultatene av den gjennomf rte analysen talar f r  t samtlige bed mte preparat, flutikason, beklometason og budesonid,  r verksamme ved astma og  t terapieffektene, om flutikason ges i ca halv dos j mf rt med beklometason og budesonid,  r ungef r j mf rbare  ven om statistisk signifikante skillnader p  gruppeniv  noterats i n gra fall. De beh ver ikke v re f rnimbare p  individniv . Dos/effektkurven f r inhalasjonssteroider  r ganske flakk (4). Det kan tillsammans med variasjoner i studiedesign og materialst rrelse f rklare varf r v l s  tydelige skillnader mellom preparatene til flutikasons f rdel s gs i enkelte effektvariabler n r flutikason i f rh llende til beklometason og budesonid gavs i dosforh llet 1 : 2  n 1 : 1.

Addendum

Manuskriptet til denne artikkelen har v rt forelagt Tidsskriftets faglige medarbeider innen lungemedisin, som deler synspunktene til Foucard & Skoogh.

Litteratur

1. Kelly HW. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S36–51.
2. Stellato C, Atsuta J, Bickel CA, Schleimer RP. An in vitro comparison of commonly used topical glucocorticoid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 104: 623–9.
3. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma (Cochrane Review). I: The Cochrane Library. 4. utg. Oxford: Update Software, 2002.
4. Foucard T, Skoogh BE. Doseeffektkurva f r inhalasjonssteroider b r beaktas ved dos kning. Kommentar til en Cochrane-rapport. *L kartidningen* 2002; 99: 264–7.