

Systemische bijwerkingen van geïnhaleerde corticosteroiden

Lareb ontvangt met enige regelmaat meldingen van systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden (ICS). Het vermogen van ICS om dergelijke bijwerkingen teweeg te brengen (systemische potentie), is niet alleen afhankelijk van de systemische beschikbaarheid, maar ook van de relatieve sterkte van het corticosteroid.

De volgende factoren kunnen worden onderscheiden, die elk hun invloed hebben op de systemische potentie:

- de hoeveelheid ICS die neerslaat in de mondkeelholte; na absorptie vanuit het maagdarmkanaal ondergaat het corticosteroid first pass metabolisme; het gedeelte wat direct door de slijmvliezen wordt opgenomen omzeilt het first pass metabolisme; deze hoeveelheid is echter gering en absorptie kan voorkomen worden door het spoelen van de mond na inhalatie [1]; in figuur 1. is voor de verschillende corticosteroiden het effect van het first pass metabolisme weergegeven. [1, 2, 3]
- de hoeveelheid ICS die de longen bereikt; de inhalatietechniek en gebruikte inhalator zijn hier van invloed op: een poederinhalator levert 30% in de longen af en een 'pressurised metered dose inhalator' 15-20%, de nieuwe hydrofluoroalkaan (HFA) inhalatoren met een kleinere deeltjesgrootte leveren een grotere hoeveelheid in de longen af; een voorzetkamer kan de hoeveelheid die de longen bereikt zowel vergroten als verkleinen. [1]
- farmacokinetiek (absorptie en eliminatie): het ICS wat vanuit de longen wordt opgenomen, ontloopt het first pass metabolisme en is met name verantwoordelijk voor het gedeelte wat systemisch beschikbaar komt; een lipofieler molecuul heeft een langere verblijfsduur in de longen en daardoor een kleinere resorptie; echter, door de grotere lipofiliteit ontstaat ook een groot verdelingsvolume met retentie in weefsels en lage plasmaspiegels en hoge halfwaardetijd [1]
- mate van het first pass metabolisme [1]
- de relatieve sterkte [1, 3]

De resultante van al deze factoren geeft de systemische potentie van het ICS aan en wordt weergegeven in tabel 1.

De mogelijke bijwerkingen van ICS, zowel lokale als mogelijke systemische effecten staan opgesomd in tabel 2. De belangrijkste worden hieronder toegelicht:

Bijnierschorsonderdrukking

Adrenerge insufficiëntie die tot een acute adrenerge crisis leidt, is uitermate zeldzaam tijdens behandeling met ICS. Wanneer dit al optrad, was dat meestal bij doses die tweemaal hoger waren dan de richtlijnen aangeven. [2] Echter, lage tot gemiddelde doses ICS kunnen al wel de cortisol secretie in enige mate ontregelen. Dit leidt op lange termijn echter niet tot klinisch relevante bijnierschors onderdrukking. [2]

Groeiremming

Op middellange termijn geven ICS een remming van de groei van ongeveer 0.5 tot 1.5 cm na 1 jaar bij kinderen voor de puberteit. Of deze remming ook leidt tot het achterblijven van de uiteindelijke lengte is nog niet eenduidig aangetoond of uitgesloten. [2]

Osteoporose en fracturen

Corticosteroiden hebben verscheidene effecten op het botmetabolisme, maar de verminderde osteoblasten activiteit is de belangrijkste factor in corticosteroid geïnduceerde osteoporose. Patiënten die ICS gebruiken lijken een licht verhoogd risico te hebben van osteoporose en fracturen, maar met name bij hoge doses die gepaard gaan met hypothalamus-hypofyse-bijnier-as onderdrukking. [2]

Overigens kan er een significant interindividueel verschil bestaan tussen de therapeutische respons en het optreden van bijwerkingen, mogelijk door genetisch polymorfisme van de enzymen die het betreffende steroid metaboliseren.[2] De dosis respons curve voor het therapeutisch effect is bij hogere doses nogal vlak te zijn, terwijl de dosis respons voor systemische effecten juist steil wordt. Daarbij is de bindingscapaciteit van de glucocorticosteroidreceptoren in de longen afgenomen bij ontstekingscapaciteit. De therapeutische ratio verslechtert, aangezien de systemische receptoren niet aangedaan zijn. [2] Om deze redenen is het belangrijk het corticosteroid te titreren naar een zo laag mogelijke effectieve dosis [1,2]

Referenties:

1. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. Drug Safety 2000;23(1):11-33
2. Kelly HW. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2003;112(3):469-77
3. Farmacotherapeutisch Kompas 2003

Tabel 1.

steroid	relatieve sterkte	lipofiliteit	verdelings volume	firstpass inactivatie	halfwaarde tijd	systemische potentie
beclomethason	laag / gem.	gem / hoog	gemiddeld	60-70%	gemiddeld	gemiddeld
budesonide	gemiddeld	laag	laag	90%	kort	laag
fluticason	hoog	hoog	hoog	99%	lang	hoog
mometason	hoog	hoog	gem / hoog	99%	gem / lang	hoog

Tabel 2. mogelijke bijwerkingen van ICS [2]

korte termijn	middellange termijn	lange termijn
hoest	onderdrukking bijnierschors	adrenerge insufficiëntie
heesheid	remming groeisnelheid	groeiremming
spruw	reductie botdichtheid	osteoporose
suppressie van cortisol	gewichtstoename	cataract
suppressie van ACTH en CRH	Cushing	
suppressie van geslachtshormonen	psychose	
	stemmingsstoornis	
	hypokaliemie	
	hyperglykemie	
	huidatrofie	
	blauwe plekken	
	glaucoom	

Schema 1. first pass metabolisme [1,2,3]

