

Systemische bijwerkingen van inhalatiecorticoiden

LIPWORTH BJ. *Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. Arch Intern Med* 1999;159:941-55.

Duiding: R. Rubens, Dienst Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent.



<i>Klinische vraag</i>	Wat is er bekend over de systemische bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden, in het bijzonder met betrekking tot effecten op de bijnier, de groei, bot, ogen en huid?
<i>Achtergrond</i>	Corticosteroiden zijn eerste keus in de anti-inflammatoire behandeling van astma. Door gebruik van inhalatiesteroïden worden er minder systemische bijwerkingen bij een onderhoudsbehandeling gezien. De tendens is nu om steeds hogere doseringen te geven. Er bestaan echter aanwijzingen dat de bijwerkingen gerelateerd zijn aan de toegediende dosis.
<i>Bestudeerde populatie</i>	Verskillende soorten onderzoeken werden bestudeerd: gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies; studies met of zonder controlegroep, met of zonder placebogroep en al of niet dubbelblind; studies met een crossover opzet of met parallelgroepen; dwarsdoorsnede onderzoek; cohortstudies. De studies zijn uitgevoerd zowel bij gezonde vrijwilligers als bij kinderen of volwassenen met astma.
<i>Onderzoeksopzet</i>	Systematische review met meta-analyse voor gegevens over suppressie van de bijnier. Gezocht werd in Medline, Embase en BIDS (1966-juli 1998). Publicaties van systemische bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden en farmacologische en farmakokinetische rapporten werden bestudeerd. De 27 studies die suppressie van de bijnier bestuderen, werden in een meta-analyse gepoold.
<i>Uitkomstmeting</i>	Voor bijniersuppressie werden de volgende uitkomsten gemeten: 24-uurs cortisolspiegel in de urine (21 studies) en suppressie van de plasmacortisolspiegel om 8.00 uur. Voor groei werd gekeken naar de volwassen lengte. Voor effecten op het bot werd de botdensiteit onderzocht. Effecten op het oog werden beoordeeld op basis van cataracten, oculaire hypertensie en glaucoom. Effecten op de huid werden gemeten aan de hand van verdunnen van de huid en het optreden van bloedingen in de huid.
<i>Resultaten</i>	Bij doseringen van inhalatiecorticosteroiden boven de 1,5 mg/dag treedt duidelijke suppressie van de bijnier op (boven 0,75 mg/d voor fluticasonpropionaat). De dosisgerelateerde suppressie is groter voor fluticason vergeleken met beclometasondipropionaat, budesonide of triamcinolonacetonide. Het risico van prednisolon en fluticasonpropionaat was ongeveer gelijk (verhouding van de dosering 10:1 mg). Er werd geen statistisch significant effect gevonden op de volwassen lengte. Bij doserin-

gen boven 1,5 mg/dag (boven 0,75 mg/d voor fluticasonpropionaat) is een significante reductie van de botdensiteit aantoonbaar. Dit effect op osteoporose kan echter mogelijk worden tenietgedaan door hormonale substitutie. Langdurige toediening van hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden verhoogt het risico op cataract en in mindere mate op oculaire hypertensie en glaucoom. Bloedingen in de huid zijn gerelateerd aan de mate van bijniersuppressie.

De auteurs concluderen dat inhalatiesteroïden dosisgerelateerde bijwerkingen vertonen. Op lange termijn kunnen deze systemische bijwerkingen tot een minimum worden teruggebracht door steeds de laagst effectieve dosis te gebruiken.

Belangenvermenging/financiering

Geen vermeld

Bespreking

Het overzicht geeft een analyse en synthese van verschillende studies die de bijwerkingen van inhalatiesteroïden bij astma bestuderen. Zoals verwacht bij een Engelstalige auteur, is zijn studie beperkt tot artikels in deze taal. Hij citeert als bron Medline, Embase, Bids en “key”-tijdschriften maar hij gebruikt ook abstracts. De auteur geeft geen precieze informatie waarom die 149 referenties werden geselecteerd, tenzij algemeenheden uit de epidemiologie. Exclusiecriteria worden niet vermeld, wel worden artikels uit supplementen geciteerd, waarvan bekend is dat ze gewoonlijk niet **peer-reviewed** en soms door de industrie gesponsord zijn. Van de 149 referenties zijn er 13 (10%) door LIPWORTH als eerste of mede-auteur gepubliceerd. Er wordt geen “conflict of interest” vermeld: naar *BMJ*- en *NEJM*-standaard zou dit betekenen dat de auteur geen enkel onderzoek of contract zou hebben gehad gedurende de betrokken periode met de industrie die deze producten maakt.

De auteur is verbonden aan de universiteit van Dundee (UK) en is daar klinisch farmacoloog. Waarom voor het tijdschrift voor interne geneeskunde van de *American Medical Association* werd gekozen, is niet vermeld.

Als basisstelling worden de Britse en Amerikaanse consensus voor het behandelen van astma geciteerd. In beide landen worden corticosteroiden als eerstelijnskeuze aangevend. In zowel Britse als Amerikaanse bronnen worden inhalatiesteroïden gebruikt vóór de systeemsteroiden.

Verskillende vragen worden in dit literatuuroverzicht behandeld.

Is er een verschil tussen de verschillende preparaten wat hun werkzaamheid bij astma betreft?

Hierbij documenteert de auteur dat bijna alle studies over werkzaamheid methodologisch onvolkomen zijn. Ondanks dit gegeven tracht hij een idee te geven over de werkzaamheid van de verschillende producten. De meer lipofiele preparaten (zoals bijvoorbeeld fluticasonpropionaat en budesonide) zijn volgens hem meer actief. Hier bestaat echter een grote valkuil. Onderzoek over deze onderwerpen kan enkel worden gedaan via sponsoring van de industrie. De klassieke nationale en internationale onderzoeksinstellingen in Europa geven zoals bekend zeer zelden geld voor zuiver klinisch gericht onderzoek. Als gevolg kan elk nieuw product enkel goed worden uitgetest door de industrie. Goed vergelijkend objectief onderzoek waarbij de uitslagen ongunstig zijn

voor de opdrachtgever, kunnen zeer zeldzaam worden verzameld. Er is dan ook een grote "onderzoeks"-**bias** in de gepubliceerde literatuur.

Is er een verschil tussen deze preparaten wat hun bijwerkingen betreft (d.w.z. de systemische werking die niet is gewenst), rekening houdend met de verschillen in de lokale effectiviteit?

Methodologie is hier het probleem. Als men de suppressie met inhalatiesteroïden wil nazien, is een precieze timing van de stalen zeer belangrijk. In sommige studies wordt niet enkel om 8.00 uur 's morgens, maar ergens tussen 8.00 en 10.00 uur gemeten. De bredere tijdzone kan een fout-positieve waarde (namelijk wel suppressie van de bijnier) uitlokken, omdat sommige patiënten reeds om 10 uur een iets lager cortisol vertonen. Omgekeerd kan bij andere patiënten wanneer zij de laatste inhalatie rond 23.00 uur namen, om 10 uur een fout-negatieve waarde worden gemeten (dit is een normale cortisolspiegel). Deze verschillen bij het meten van de uitkomst maken een meta-analyse en vergelijking zeer moeilijk.

De details van de meta-analyse geven informatie over de adrenale suppressie bij het gebruik van fluticasonpropionaat bij een dosis boven 0,75 mg/dag en voor de andere inhalatiesteroïden bij 1,5 mg/dag. Opvallend hierbij is de door de auteur onderlijnde sterkere suppressie met fluticasonpropionaat die in dit model vergelijkbaar is met orale prednisolon. Deze stelling wordt onderbouwd met een verwijzing naar een abstract in een supplement van *Thorax* opgesteld door de auteur zelf¹. Ook hier zijn methodologische problemen. Wat is bijvoorbeeld het effect van een vroegere systemische corticotherapie op het resultaat na inhalatie met corticoïden?

De vroegere traditie om data van gezonde vrijwilligers te transfereren naar astmapatiënten kan volgens de opsteller niet meer worden aanvaard. Recent onderzoek bevestigt dit ten volle².

De gegevens over groeiachterstand bij gebruik van inhalatiesteroïden zijn geruststellend en vrij goed gedocumenteerd. Veel minder gunstig zijn de data over de botevolutie.

Inhalatie of systemisch?

De conclusies van deze meta-analyse zijn in belangrijke mate bekend en algemeen aanvaard. Dat de laagst mogelijke dosis bij astmapatiënten moet worden gebruikt, kan moeilijk als een nieuw inzicht worden vermeld. De analyse geeft echter geen data over de keuze tussen lokale en systemische corticotherapie voor astma. De auteur maakt ook geen keuze tussen inhalatiesteroïden en andere behandelingsmethoden voor astma. Zoals hoger vermeld, vertrekt de analyse van de keuze van de inhalatiesteroïden. Er is ook geen echte keuze mogelijk tussen de verschillende inhalatiesteroïden, vermits deze studie geen relatie geeft tussen systeemeffect en lokale effectiviteit. Dit laatste is de echte klinische vraag. Eerdere publicaties, ook grotendeels van LIPWORTH³, trachten deze vragen wel te beantwoorden⁴.

Toch is nog flink wat aanvullend onderzoek noodzakelijk vooraleer deze gegevens onmiddellijk klinisch bruikbaar zijn. Dit werd recent nog onderlijnd door een commentaar in *The Lancet*⁵.

Samenvattend

Deze publicatie is een overzicht van de Engelstalige literatuur en een meta-analyse opgesteld door een erkende expert op het terrein. De relevante bijwerkingen van glucocorticoïden worden goed behandeld. De informatie is goed geanalyseerd, het artikel geeft uitstekende secundaire informatie en verwijst naar de primaire geconsulteerde bronnen. De lessen uit deze meta-analyse zijn echter beperkt en grotendeels voorspelbaar. De stelling dat de laagst mogelijk dosis corticotherapie moet worden gebruikt is "just common sense". De informatie is dan ook bevestigend en niet echt additief. De verdere systeemeffecten van de glucocorticoïden (immuniteit, infectierisico, gastro-intestinaal, metabool) worden niet behandeld. De informatie in deze gebieden is voor de inhalatiesteroiden ook veel beperkter, maar zeker klinisch uitermate relevant.

Literatuur

- 1 WILSON AM, LIPWORTH BJ. *Systemic dose-response relationship with oral and inhaled corticosteroids in asthmatics. Thorax* 1997;52(suppl6):A57.
- 2 BRUTSHE MH, BRUTSHE IC, et al. *Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. Lancet* 2000;356:556-61.
- 3 LIPWORTH BJ. *Airway and systemic effects of inhaled corticosteroids in asthma: dose response relationship. Pulm Pharmacol* 1996;9:19-27.
- 4 LIPWORTH BJ. *Pharmacokinetics of inhaled drugs. Br J Clin Pharmacol* 1996;42:697-705.
- 5 ISRAEL E. *Assessment of therapeutic index of inhaled steroids. Lancet* 2000;356:527-8.



Aanbeveling voor de praktijk

Deze meta-analyse over de systemische bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden bevestigt wat hierover reeds bekend is. De volgende bijwerkingen kunnen optreden: suppressie van de bijnier, reductie van de botdensiteit alsook een verhoogd risico op cataract, glaucoom en huidbloedingen. De volwassen lengte wordt door gebruik van inhalatiecorticosteroiden niet beïnvloed. Fluticasonpropionaat heeft een lagere effectieve dosis, maar geeft meer aanleiding tot ongewenste bijwerkingen. Het is daarom aan te bevelen om steeds de laagst mogelijke dosis inhalatiecorticosteroiden te gebruiken.

De redactie



Interuniversitair Centrum
voor HuisartsenOpleiding



Wetenschappelijke Vereniging
van Vlaamse Huisartsen vzw

Colofon

Redactieraad

Marc De Meyere (hoofdredacteur), Mieke van Driel (eindredacteur), Paul De Cort, Marc Lemiengre, Etienne Vermeire.

Redactiesecretariaat

Anja Peleman, ICHO, UZ-1K3, De Pintelaan 185, 9000 Gent, tel. (09)240 24 55, fax (09)240 49 67,
e-mail: anja.peleman@rug.ac.be

Verantwoordelijke uitgever

Marc De Meyere, Bergbos 233, 9820 Merelbeke.

Correctie

Carine Deceulaer, WVVH-secretariaat, St.-Hubertusstraat 58, 2600 Berchem, tel. (03)281 16 16, fax (03)218 51 84,
e-mail: carine.deceulaer@wvvh.be