

Bekend, maar niet altijd

De meest voorgeschreven inhalatiecorticosteroïde fluticason kan ernstige systemische bijwerkingen geven. Daarvan is hematoomvorming een relatief onschuldige, maar deze bijwerking wordt in de praktijk niet altijd als zodanig herkend. Omdat deze hematomen kunnen wijzen op gevaarlijker systemische bijwerkingen is het van belang ze te herkennen.

Tekst | R.F. Gerritsen, S.D. Borgsteede en L. Härmark

Fluticason is sinds januari 1994 in Nederland geregistreerd als inhalatiecorticosteroïde en is geïndiceerd voor gebruik bij astma en COPD [1]. In Nederland is fluticason de meest voorgeschreven inhalatiecorticosteroïde. In 2006 werd fluticason door bijna 700.000 mensen gebruikt als monopreparaat of in combinatie met salmeterol [2]. Systemische bijwerkingen van fluticason zijn beperkt door de lokale toedieningswijze, maar treden wel op, vooral door opname via de luchtwegen.

Door het lipofiele karakter van fluticason bestaat de mogelijkheid tot stapeling in lichaamweefsel. Daardoor kunnen systemische bijwerkingen optreden bij gebruikers van fluticason. Bij inhalatiecorticosteroïden zijn – vooral bij gebruik van hogere doses – effecten van systemische bijwerkingen beschreven, zoals een verminderde botdichtheid, glaucomen en cataract [3]. Er zijn aanwijzingen dat gebruikers van fluticason meer dan gebruikers van andere inhalatiecorticosteroïden risico lopen op ernstige verstoringen van de hypofyse-bijnieras (bijvoorbeeld addisoncrisis) [4, 5].

Gebruik van inhalatiecorticosteroïden kan leiden tot verzwakking van de vaatwand en verdunning van de huid, waardoor gemakkelijker blauwe plekken kunnen ontstaan. Deze bijwerking wordt in de praktijk echter niet altijd herkend door voorschrijvers of verstreckers van deze middelen.

Dit artikel geeft een overzicht van het voorkomen van hematomen bij gebruikers van geïnhaled fluticason en van het patho-

fysiologische mechanisme dat hiervoor verantwoordelijk is.

Meldingen

Tot 1 mei 2008 ontving Lareb achttien meldingen van hematoomvorming (gerapporteerd als hematomen of purpura) bij gebruikers van fluticason als inhalatiecorticosteroïde. Deze meldingen betroffen zowel patiënten met astma als patiënten met COPD. Bij enkele patiënten was sprake van kortdurend gebruik, variërend van enkele dagen tot weken. Bij het merendeel van de meldingen was sprake van langdurig gebruik van fluticason: in zeven gevallen een jaar of langer met een maximum van negen jaar.

De patiënten varieerden in leeftijd van 5 jaar tot 72 jaar. Hematomen bij kinderen jonger dan 16 jaar zijn viermaal gemeld. Bij vijf patiënten was het mogelijk de dosis fluticason te verminderen of het gebruik te staken.

Bij één patiënt was geen sprake van comeditatie, vrijwel alle andere patiënten gebruikten een langwerkend bètamimeticum. Vier patiënten gebruikten fluticason als neusspray. Andere verdachte medicatie was prednison oraal (eenmaal) en het gebruik van een andere inhalatiecorticosteroïde (tweemaal). Drie patiënten gebruikten acetylsalicylzuur, twee patiënten gebruikten montelukast.

Mechanisme

Hematomen bij corticosteroïdegebruik treden waarschijnlijk op door remming van de collageenvormende activiteit van fibro-



Blauwe plekken als gevolg van verzwakking van de vaatwand en verdunning van de huid door gebruik van inhalatiecorticosteroïden.

blasten. De verminderde aanmaak van deze collageenvezels leidt tot een verzwakking van de vaatwanden van de bloedvaten in de huid. In combinatie met een dunnere huid leidt dit gemakkelijker tot bloedingen.

Het effect van inhalatiecorticosteroïden op zowel de huiddikte als op de aanmaak van collageen is in meerdere studies onderzocht.

d herkend



Uit echografisch onderzoek blijkt dat hooggedoseerde inhalatiesteroiden leiden tot afname van de huiddikte [6]. Verder daalden de spiegels van de voorlopers van de meest voorkomende collagene van de huid – procollageen I en procollageen III – al na kortdurend gebruik van inhalaticorticosteroiden, ook bij gebruik van lage doseringen [7].

Er is geen onderzoek verricht naar de dikte van vaatwanden of markers voor verminderde collageenproductie in de vaatwand.

Alternatieve verklaringen voor het optreden van hematomen zoals effecten van corticosteroiden op de bloedstolling, bijvoorbeeld door een verminderde trombocytenuitstroom of door afname van het aantal bloedplaatjes, zijn niet beschreven. Ook zijn deze verschijnselen bij fluticasongebruik niet bij Lareb gemeld.

Er zijn geen langetermijnstudies uitgevoerd specifiek naar de relatie tussen fluticason en hematoomvorming. Wel zijn studies verricht naar het optreden van blauwe plekken bij gebruikers van andere inhalaticorticosteroiden voor astma. Deze onderzoeken laten een positieve relatie zien bij toenemende dosis, duur van het gebruik van inhalaticorticosteroiden en leeftijd [3, 4].

Het percentage waarin hematomen bij gebruik van inhalaticorticosteroiden voor astma voorkomen varieert van 50-70%, tegen 20-30% in de controlegroepen [8, 9].

Het uitgebreidste onderzoek naar de relatie tussen inhalaticorticosteroiden en hematomen is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie bij ruim duizend patiënten met COPD [10].

Deze studie onderzocht de mate van voorkomen van hematomen bij patiënten met COPD die inhalaticorticosteroiden gebruiken. Tussen gebruikers met een goede en die met een minder goede therapietrouw werd onderscheid gemaakt.

In dit onderzoek kwamen hematomen voor bij 11% van de gebruikers van een inhalaticorticosteroïde met een goede therapietrouw, tegen 3% van de controlegroep van COPD-patiënten zonder gebruik van inhalaticorticosteroiden. De gerapporteerde hematoomvorming was vrijwel altijd mild van karakter.

Er waren geen verschillen tussen de diverse groepen gebruikers in optreden van ernstiger vormen van hematomen. Patiënten met blauwe plekken gebruikten iets vaker NSAID's dan de groep zonder hematoomvorming. Tegen een verband met deze

comedicatie pleit echter dat in de groep met gebruik van inhalaticorticosteroiden NSAID's minder gebruikt zijn dan in de controlegroep.

Bekend verschijnsel

Onderhuidse bloedingen bij gebruik van fluticason per inhalatie zijn achttienmaal gemeld bij Lareb. Zowel bij systemische behandeling met corticosteroiden als bij gebruik van inhalaticorticosteroiden is hematoomvorming een bekend verschijnsel. Het mechanisme hierachter is dat door remming van collageenvorming de huiddikte afneemt en bloedvaten kwetsbaarder worden.

Hoewel andere oorzaken zoals comorbiditeit, medicatie, roken en factoren als vallen niet bij alle meldingen zijn uit te sluiten, is er voldoende ondersteuning voor de conclusie dat het gebruik van fluticason, zowel bij patiënten met astma als patiënten met COPD, gepaard kan gaan met sneller optreden van hematomen.

Hematoomvorming is een uiting van systemische activiteit van fluticason. Hematomen kunnen een signaal zijn dat andere en wellicht gevaarlijker systemische bijwerkingen kunnen optreden.

R.F. Gerritsen, S.D. Borgsteede en L. Härmark zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie: r.gerritsen@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Lareb

Regelmatig schenkt het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in het Pharmaceutisch Weekblad aandacht aan een bijwerking. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept apothekers op deze te blijven insturen: www.lareb.nl.

LITERATUUR

- 1 Dutch SPC Flixotide (versie 5 februari 2002.
<http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16211-h16212-h16213-h16214-h16215-h16216-h16217-h16218.pdf>. Geraadpleegd 18 september 2007.
- 2 GIP/College voor zorgverzekeringen. 2007.
www.gipdatabank.nl.
- 3 Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, et al. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):171-5.
- 4 Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):941-55.
- 5 Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002;87(6):457-61.
- 6 Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, et al. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ.* 1990;300(6739):1548-51.
- 7 Autio P, Karjalainen J, Risteli L, et al. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):1172-5.
- 8 Roy A, Leblanc C, Paquette L, et al. Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function. *Eur Respir J.* 1996;9(2):226-31.
- 9 Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 1992;5(9):1068-74.
- 10 Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest.* 2004;126(4):1123-33.