

45 Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother 2011 Jul;45(7-8):931-45.

Regelmatig meldingen van systemische bijwerkingen ICS

Corticosteroiden voor lokale toediening, zoals per inhalatie via de mond, kunnen ondanks de relatief lage dosering, aanleiding geven tot ongewenste systemische effecten. De mate waarin inhalatiecorticosteroiden (ICS) leiden tot systemische activiteit, hangt af van een aantal factoren.



Mond-keelholte

De hoeveelheid ICS die neerslaat in de mondkeelholte en wordt doorgeslikt, ondergaat een *first pass*-metabolisme via het cytochroom P450, waardoor 70-99% (zoals voor respectievelijk beclometason en fluticason) van het corticosteroïde wordt geïnactiveerd [1]. Het deel van het ICS dat wordt opgenomen via de longen komt voor een groot deel ook systemisch beschikbaar, en het *first pass*-metabolisme wordt in deze route omzeild. Zowel dosering, deeltjesgrootte als het type inhalator en de inhalatietechniek bepalen de mate van longdepositie van het ICS, variërend van 10% tot 50% [2-4].

Vanwege de kleine deeltjesgrootte van het inhalatiecorticosteroïde in CFK-vrij aërosolen, waarbij het middel is opgelost in ethanol en norfluraan, geven de grootste longdepositie. Voorbeelden hiervan zijn de extra-fijne aerosolen met beclomethason en ciclesonide [5].

Naarmate het ICS meer lipofiel is, zoals fluticason en beclometason, passeert het gemakkelijker celmembranen zodat het relatief langer in de longen effect kan uitoefenen. Daarentegen kan het ook accumuleren in andere weefsels met ongewenste systemische effecten tot gevolg. Een grote relatieve sterkte en hoge affiniteit voor de receptor zijn gunstig voor de lokale effectiviteit van het corticosteroïde in de longen, maar versterken ook eventuele systemische neveneffecten bij voldoende systemische beschikbaarheid.

Inhalatiecorticosteroiden met een sterke affiniteit voor de glucocorticoïdereceptor zijn fluticason en de actieve metabolieten van beclomethason en ciclesonide [4].

Lage lipofiliteit

De veiligheid van budesonide tijdens de zwangerschap is aan de hand van bovenstaande factoren mede te verklaren. Budesonide heeft een lage lipofiliteit, waardoor de verblijfsduur in de longen en de accumulatie in andere weefsels beperkt blijft. Het deel dat bij inhalatie neerslaat in de keel en wordt doorgeslikt, ondergaat een *first pass*-metabolisme voor 90%, waardoor deze route slechts beperkt bijdraagt aan de systemische beschikbaarheid. De affiniteit voor de glucocorticoïdereceptor is ongeveer de helft vergeleken met de affiniteit van fluticason [4, 6].

Bijnierschors

Lareb ontvangt regelmatig meldingen van systemische bijwerkingen van inhalatiemedicatie. In de meeste gevallen betreft dit verschijnselen die verklaard kunnen worden door het farmacologische mechanisme van de werkzame stof. Voorbeelden hiervan zijn onderdrukking van de bijnierschors, maar ook blauwe plekken bij kinderen en gedragsstoornissen en andere psychische bijwerkingen. Op www.lareb.nl staat achtergrondinformatie over frequent gemelde bijwerkingen.

Rike van Eekeren

Literatuur

- 1 Micromedex - Review of systemic adverse effects associated with corticosteroids. Micromedex - Review of systemic adverse effects associated with corticosteroids. (version date: 2012, access date: 12-3-2012) .
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas, CVZ. (version date: 2012, access date: 12-3-2012)
- 3 Allen, DB. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:440-444.
- 4 Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *European Respiratory Journal* 2006 28(5), 1042-1050.
- 5 Gentile, DA and Skoner, DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:260-265.
- 6 Ernst P, and Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(1):85-89.

U kunt hieronder een reactie plaatsen van maximaal 300 woorden. Deze moet voldoen aan de richtlijnen, zie disclaimer. Indien u bent ingelogd met gast@pw.nl dan graag uw naam onderaan uw reacties vermelden. Wij plaatsen geen anonieme reacties. De redactie modereert uw reactie.