

Hogere doses inhalatiecorticosteroiden niet zonder risico's?

Kernboodschappen

- Een retrospectieve cohortstudie¹ vindt een verhoogd risico op majeure cardiovasculaire events, aritmie, longembolie en pneumonie bij volwassenen met astma die voor het eerst een behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) voorgeschreven kregen in een dosering boven 200 µg per dag (beclomethason-equivalent). Het absolute risico was zeer klein. Met lage doses (tot 200 µg per dag) was het risico niet verhoogd.
- Bevestiging van de resultaten in bijkomend onderzoek is noodzakelijk. Deze studie wijzigt de plaats van ICS als basisbehandeling voor astma niet.
- De studie onderstreept wel het belang om te streven naar de laagst effectieve dosis, conform de huidige richtlijnen.

Waarom is deze studie belangrijk?

- De huidige richtlijnen benadrukken het belang van ICS als basisbehandeling voor astma^{2,3,4} ICS verminderen symptomen, exacerbaties, ziekenhuisopnames en sterfte.
- Toch is het gebruik van ICS niet zonder risico's. De meest gekende ongewenste effecten zijn oropharyngeale candidose en heesheid, al kunnen deze vaak voorkomen worden door het gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water. Daarnaast zijn ook systemische ongewenste effecten beschreven, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses: zie Repertorium 4.1.4. Inhalatiecorticosteroiden (ICS). Bij gebruik bij COPD is een verhoogd risico van pneumonie beschreven. Het risico bij astmapatiënten is niet duidelijk.
- Deze studie onderzocht de risico's van kortdurend gebruik (tot 1 jaar) van inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij astmapatiënten. De focus lag op ernstige cardiovasculaire events, aritmieën, longembolieën en pneumonieën.

Opzet van de studie

- De studie gebruikte gegevens van twee nationale databases in het Verenigd Koninkrijk. De hoofdanalyse betrof een **retrospectieve cohortstudie**. Nota: de secundaire analyse (een *nested case-control* studie en een *self-controlled case series*) worden hier niet besproken.
- De hoofdanalyse was gebaseerd op gegevens van 162 000 volwassenen met astma. Personen die in het jaar na hun inclusie in de studiecohort ICS voorgeschreven kregen (de blootgestelde groep) werden vergeleken met personen die pas vanaf het tweede jaar na hun inclusie ICS voorgeschreven kregen (de controlegroep).
- Personen die tijdens de studie een behandeling met orale corticosteroiden kregen, werden geëxcludeerd.
- Het **gebruik van ICS** werd ingedeeld op basis van de gemiddelde dagelijkse dosis: laag (tot 200 µg beclomethason-equivalent per dag), medium (201-599 µg per dag) en hoog (vanaf 600 µg per dag). Hierbij is het belangrijk op te merken dat de huidige GINA-richtlijnen 100-200 µg beclomethason-equivalent als een lage dosis beschouwen, 200-400 µg als middelmatig en >400 µg als hoog.
- De **primaire eindpunten** waren het optreden van majeure cardiovasculaire events (acuut myocardinfarct, cerebrovasculair accident of cardiovasculair overlijden), aritmieën, pneumonieën met hospitalisatie en longembolieën. De analyse gebeurde over een periode van maximum 1 jaar.
- De onderzoekers hadden geen gegevens over de ernst van astma, maar probeerden het **risico op confounding** te minimaliseren, o.a. door een propensity score te berekenen op basis van factoren zoals leeftijd, BMI, roken, comorbidity, gebruik van kortwerkende (SABA) en langwerkende (LABA) β₂-agonisten... en door personen die geen ICS gebruikten in de twee jaar na inclusie, uit te sluiten uit de analyse.

Resultaten in het kort

- Bij lage doses ICS (tot 200 µg beclomethason-equivalent per dag) werd géén verhoogd risico vastgesteld.
- Bij doseringen hoger dan 200 µg beclomethason-equivalent per dag was er **eendosisafhankelijke stijging van het risico op alle primaire eindpunten**. De absolute incidentie was laag: zie de onderstaande *number needed to harm* (NNH) over een periode van 12 maanden; dit is het aantal patiënten dat een ICS moeten gebruiken voordat bij één van hen een ongewenst effect optreedt (zie Minerva).
- Bij een dagelijkse dosis van 201-599 µg beclomethason-equivalent werden de volgende hazard ratio's vastgesteld:
 - **Pneumonie:** 2,25 (95% BI 1,77-2,85); NNH 230,
 - **Majeur cardiovasculair event:** 2,63 (95% BI 1,66-4,15); NNH 473,
 - **Aritmie:** 2,21 (95% BI 1,60-3,04); NNH 567,
 - **Longembolie:** 2,10 (95% BI 1,37-3,22); NNH 1 221.
- Bij een dagelijkse dosis van 600 µg beclomethason-equivalent of meer liepen deze risico's verder op:
 - **Pneumonie:** 4,09 (95% BI 2,98-5,60); NNH 93,
 - **Majeur cardiovasculair event:** 4,63 (95% BI 2,62-8,17); NNH 224,
 - **Aritmie:** 2,91 (95% BI 1,72-4,91); NNH 396,
 - **Longembolie:** 3,32 (95% BI 1,69-6,50); NNH 577.

Enkele commentaren

- Astma is een vaak voorkomende chronische ziekte gelinkt aan een belangrijke morbiditeit, mortaliteit en verminderde kwaliteit van leven. ICS verminderen symptomen, exacerbaties, ziekenhuisopnames en sterfte en vormen de basis van de onderhoudsbehandeling.
- Een lage dosis (<200 µg beclomethason-equivalent per dag) leidt niet tot een verhoogd risico op ernstige complicaties. Voor veel patiënten is een lage dosis ICS voldoende als onderhoudstherapie en leidt een hogere dosis niet tot bijkomende gezondheidswinst.
- Deze studie bij volwassenen met astma vindt bij doses hoger dan 200 µg beclomethason-equivalent per dag een dosisafhankelijke toename van het risico op majeure cardiovasculaire events, aritmieën, pneumonieën met hospitalisatie en longembolieën in het eerste jaar na starten van ICS. Toch blijft het risico op een exacerbatie tot 20x hoger dan op een ernstige complicatie.
- Het gaat om een observationele studie, met de gekende beperkingen van bias en mogelijk residuele confounding^{1,5}. Bevestiging van de resultaten in bijkomend onderzoek is dan ook noodzakelijk.
- Deze studie wijzigt de plaats van ICS als basisbehandeling voor astma niet. De studie toont dat ICS, hoewel globaal veilig, toch bij hogere doses mogelijk aanleiding kunnen geven tot zeldzame maar ernstige events. Dit onderstreept het belang van het vinden van de laagst effectieve dosering, conform de huidige richtlijnen. Die bevelen aan om bij patiënten met astma die gedurende 2 tot 3 maanden een goede controle vertonen van symptomen en exacerbaties, de ICS-dosis met 25% tot 50% te verlagen, totdat de laagst effectieve dosis is bereikt.
- Voor meer informatie omtrent de plaats van ICS binnen de behandeling van astma, verwijzen we naar het Repertorium > 4.1. Astma en COPD > Plaatsbepaling.
- Meer informatie omtrent de correcte toediening en dosering van ICS is beschikbaar in het Repertorium > 4.1.4. Inhalatiecorticosteroiden (ICS) > Toediening en Dosering.
- Bij onvoldoende astma controle dient steeds eerst een goede therapietrouw en correct gebruik van de inhalator nagegaan te worden alvorens de medicatie wordt aangepast. Hierbij kan een begeleidingsgesprek voor Goed Gebruik van Geneesmiddelen ingezet worden, zie ook Folia september 2024.

Specialiteitsnamen

- ICS: zie Repertorium
- LABA + ICS: zie Repertorium
- LABA + LAMA + ICS: zie Repertorium

Bronnen

1 Bloom, C. I., Yang, F., Hubbard, R., Majeed, A., & Wedzicha, J. A. (2025). Association of dose of inhaled corticosteroids and frequency of adverse events. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211(1), 54-63 (doi:10.1164/rccm.202402-0368OC). Met editoriaal: Sin DD en Busse WW: What Harm Are We Doing to Our Patients with Asthma by Using High-Dose Inhaled Corticosteroids? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211(1), 4-6 (doi:10.1164/rccm.202407-1428ED)

2 Global Initiative for Asthma - GINA. (2024, November 14). 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA <https://ginasthma.org/2024-report/>

3 Astma bij volwassenen. (n.d.). NHG-Richtlijnen. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>. Geraadpleegd op 11/03/2025

4 NICE (2024, November 27). Recommendations | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN) | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/chapter/Recommendations#principles-of-pharmacological-treatment>. Geraadpleegd op 11/03/2025

5 Sin, D. D., & Busse, W. W. (2025). What Harm Are We Doing to Our Patients with Asthma by Using High-Dose Inhaled Corticosteroids?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211(1), 4-6.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.