

Hypomanie geïnduceerd door intranasaal corticosteroid fluticasonspray

M.N. CAPPAL, B.A.W. JACOBS, L. TULNER, T.J. HOLWERDA

SAMENVATTING Een 79-jarige man kreeg een hypomanische episode tijdens gebruik van intranasale fluticasonspray. De patiënt herstelde volledig na het staken van gebruik van de spray. Patiënten met orale corticosteroid-behandeling lopen een aanzienlijk groter risico op ernstige neuropsychiatrische symptomen. Deze casus illustreert dat ook bij gebruik van lokale corticosteroiden nadelige systemische effecten kunnen optreden. De incidentie na gebruik van lokale middelen is niet goed onderzocht, wel zijn er verschillende ziektebeschrijvingen bekend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van verschillende corticosteroidpreparaten vanwege het additieve effect, bij risicogroepen en bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)6, 415-419

TREFWOORDEN bijwerkingen, corticosteroiden, fluticason, hypomanie, intranasaal



Corticosteroiden zijn berucht vanwege somatische en neuropsychiatrische bijwerkingen. Bijwerkingen variëren van lichte klachten zoals euforie en angst tot ernstige stoornissen zoals een delier, manie of depressie. Bij het voorschrijven van lokale middelen dient altijd rekening te worden gehouden met potentiële nadelige systemische effecten. Aan de hand van een gevalsbeschrijving illustreren wij dit.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 79-jarige goed functionerende man, bezocht de huisarts vanwege een acuut ontstane gedragsverandering. Patiënt had diverse keren een (hypo)manie gekregen tijdens prednisonkuren wegens COPD. Recentelijk had patiënt echter geen prednison gebruikt. Hij had een blanco psychiatrische voorgeschiedenis, met name geen spontane (hypo)manieën en geen depressies, en een blanco familie-anamnese voor psychiatrische stoornissen. Patiënt maakte een myocardinfarct door en had hypertensie.

De huisarts verwees patiënt naar de geriater met de vraag of de gedragsveranderingen konden voortkomen uit een cognitieve stoornis, gezien de leeftijd. Op de polikliniek geriatrie vertelde patiënt sinds een week geen klachten meer te hebben. Tot een week voor het polibeziek voelde hij zich extreem gejaagd 'net als vroeger tijdens de prednisonkuur'. Er was sprake van fors verminderde slaapbe-

hoeft, spreekdrang, verhoogde afleidbaarheid, toename van activiteiten, euforie en ontremming.

De echtgenote van patiënt was aanwezig op de poli en bevestigde dit. Ze noemde dat patiënt hele nachten wakker was, midden in de nacht colleges voorbereidde over zijn vakgebied terwijl hij dit allang niet meer deed sinds zijn pensionering. Verder boekte hij zonder overleg verre reizen, lachte hij overmatig en maakte vaak ongepaste en sarcastische grappen. Dit gedrag bestond gedurende een periode van enkele weken. Voor en tijdens deze periode was patiënt niet ziek, in de tractusanamnese kwamen geen bijzonderheden voor en patiënt gebruikte geen alcohol of drugs.

Er werd een vitale oudere man gezien en het lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Bij het psychiatrisch onderzoek zagen we een vriendelijke, coöperatieve man die zijn verhaal goed kon vertellen en geen actuele psychiatrische symptomen vertoonde. De cognitieve anamnese en testen waren niet afwijkend; de score op de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) was 26/30 en de *7 Minute Screen* was normaal (7MS is een combinatie van testen in vier cognitieve domeinen: tijdsoriëntatie, geheugen, executieve functies en visuoconstructie; Solomon e.a. 1998).

Er waren geen laboratoriumafwijkingen. Een delier werd in de differentiaaldiagnose uitgesloten omdat een wisselend bewustzijn, een aandachtstoornis en hallucinaties of

wanen ontbraken. Daarnaast was er geen aanwijzing voor een langer bestaande cognitieve stoornis en er bestond geen indicatie voor een hersenscan.

Bij analyse van de medicatie viel op dat patiënt drie middelen gebruikte met potentieel gedragmodulerende effecten: intranasale fluticasonpropionaat spray (50 µg/dosis, 2 dd 1 spray), codeïne tabletten (10 mg zo nodig bij prikkelhoest) en folmeterol/budesonide per inhalator (200/6 µg/dosis 2 dd 1 inhalatie). De intranasale fluticason gebruikte hij sinds enkele weken vanwege een sinusitis en staakte hij een week geleden, omdat hij minder medicijnen wilde gebruiken. De codeïne gebruikte hij sinds jaren, maar niet dagelijks, en stopte hij eveneens. De folmeterol/budesonide-inhalator gebruikte patiënt sinds enkele jaren op voorschrift van de longarts.

De gedragsveranderingen traden op bij het starten van de fluticason en de symptomen verbleekten vlot nadat hij het middel staakte. Er bestond een verband in tijd tussen het gebruik van fluticason en de gedragsverandering. Wij stelden de werkdiagnose hypomanie bij corticosteroidgebruik; tijdelijk intrasale gebruik in combinatie met chronisch inhalatiegebruik. Er waren geen andere somatische gronden voor het uitlokken van de hypomanie. Een provocatietest vonden wij niet ethisch. De codeïne vonden wij als uitlokker veel minder verdacht aangezien er geen tijdsrelatie was met het optreden van de bijwerkingen en de frequentie van inname. Daarnaast was reeds bekend dat patiënt overgevoelig was voor prednison. Er kon niet volledig worden uitgesloten dat het had bijgedragen aan destabilisatie van de stemming.

Betrokken behandelaars werden geïnformeerd en de behandeling met folmeterol/budesonide werd gecontinueerd. Patiënt werd geadviseerd om gelijktijdige behandeling met systemische én lokale corticosteroidpreparaten uitsluitend te gebruiken in goed overleg met een arts die op de hoogte is van zijn voorgeschiedenis.

DISCUSSIE

Differentiaaldiagnostische overwegingen

Wanneer een oudere patiënt gedragsveranderingen vertoont, dient differentiaaldiagnostisch altijd aan een neurocognitieve stoornis te worden gedacht zoals een delier of een dementiesyndroom. Symptomen zoals acuut ontstane gedragsverandering, veranderd slaapritme en motorische agitatie, kunnen passen bij een delier. Corticosteroiden zijn geassocieerd met het ontstaan van een delier (Fardet e.a. 2012). Doorgaans verbleekt het delier binnen enkele dagen nadat de behandeling wordt gestaakt. Een delier konden we bij onze patiënt uitsluiten vanwege het ontbreken van een stoornis in het bewustzijn en de aandacht.

AUTEURS

RADHA (M.N.) CAPPAL, anios ouderengeneeskunde, verpleeghuis Amaris Gooizicht, Hilversum.

BART A.W. JACOBS, ziekenhuisapotheker i.o., MC Slotervaart en Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

LINDA TULNER, klinisch geriater, MC Slotervaart, Amsterdam en MC Zuiderzee, Lelystad.

TJALLING J. HOLWERDA, psychiater, Arkin GGZ, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

M.N. Cappai, Amaris Gooizicht, Paulus van Loolaan 21, Hilversum.

E-mail: radha.cappai@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-12-2017.

Corticosteroiden zijn in de literatuur ook geassocieerd met beelden die gelijkenis tonen met dementie, zogenaamde 'steroiddementie' (Varney e.a. 1984). Hierbij zijn met name stoornissen te vinden in taal en geheugen. In de literatuur wordt gesuggereerd dat er een opvallend verschil is in beloop tussen steroiddementie en een corticosteroidgeïnduceerd delier. 'Steroiddementie' verbleekt namelijk pas na 1 maand tot een jaar na staken van de corticosteroiden. Een dergelijke 'steroiddementie' konden we uitsluiten op basis van goede cognitieve testen.

Patiënt scoorde hoog (37/60) op de *Young Mania Rating Scale*. Hypomanie of manie in het kader van een bipolaire stoornis komt ook voor op oudere leeftijd, de frequentie hiervan is niet goed onderzocht (Van Lammeren e.a. 2011). De aanbeveling is om altijd onderliggende oorzaken (geneesmiddelengebruik en somatische aandoeningen) uit te sluiten. Wij berekenden de score van Naranjo voor de corticosteroidpreparaten, een meetinstrument om een inschatting te maken in hoeverre een bijwerking toegeschreven kan worden aan het suspecte geneesmiddel (Naranjo e.a. 1981). De score kwam uit op 'waarschijnlijk' (5/13). Derhalve stelden wij de diagnose hypomanie geïnduceerd door corticosteroiden.

Psychiatrische symptomen door corticosteroiden

Corticosteroiden zijn het synthetische derivaat van natuurlijk voorkomende glucocorticoiden en vertonen hoge affiniteit voor glucocorticoidreceptoren. Deze receptoren zijn ook gelegen in hersengebieden die betrokken zijn bij emotie en cognitie. Het gebruik van corticosteroiden kan leiden tot activatie van glucocorticoidreceptoren, hetgeen biochemische en elektrofysiologische verande-

ringen in het brein kan veroorzaken met het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen als gevolg (Wolkowitz e.a. 2009).

Neuropsychiatrische symptomen bij corticosteroiden

Verschillende studies tonen aan dat corticosteroiden een breed spectrum aan symptomen kunnen induceren. Meestal gaat het om lichte, reversibele bijwerkingen zoals euforie, zenuwachtigheid, angst, agitatie, slaapstoornissen of emotionele labiliteit. Maar ook ernstigere stoornissen zijn ermee geassocieerd, zoals hypomanie, manie, depressie, paniekstoornis, psychose, delier, verstoring van cognitieve functies (desoriëntatie, geheugen- en taalproblemen) en suicidaliteit. De meeste studies zijn te klein om uitspraken te kunnen doen over incidentie en prevalentie.

Fardet e.a. (2012) deden een grote studie naar de incidentie van door orale corticosteroiden geïnduceerde symptomen; hierbij keken zij retrospectief naar de incidentie bij patiënten in de eerste lijn ($n = 372.696$). De absolute incidentie van symptomen lag tussen de 0,1 en 2%. De cijfers werden vergeleken met die van patiënten met dezelfde onderliggende ziekte (o.a. astma en COPD) die geen corticosteroiden kregen. Zo werd het geschatte relatieve risico berekend.

Er bestond een bijna 7 keer zo groot risico op suicide bij corticosteroidgebruik, een 5 keer zo groot risico op delier, een 4 keer zo groot risico op een manie, een 2 keer zo groot risico op depressie en een 1,5 keer zo groot risico op een paniekaanval. Het betrof de volgende middelen: prednison, prednison, hydrocortison, dexamethason, triamcinolon, betamethason, methylprednisolon en deflazacort

(niet in Nederland geregistreerd). De belangrijkste kanttekening is dat het niet geheel mogelijk is te corrigeren voor onderliggende aandoeningen. Een patiënt met corticosteroiden zal waarschijnlijk ook zieker zijn dan een patiënt met dezelfde aandoening zonder deze behandeling.

Systemische bijwerkingen door fluticason en budesonide

De systemische biobeschikbaarheid verschilt sterk per corticosteroid en per toedieningsroute. Volgens de officiële productkenmerken (SmPC) van fluticason als intranasale spray (<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h32896.pdf>) is de systemische absorptie verwaarloosbaar. Desondanks wordt in de SmPC beschreven dat systemische bijwerkingen, waaronder psychische of gedragsproblemen, kunnen optreden bij intranasaal gebruik van fluticason. Er zijn gevalbeschrijvingen waarin men neuropsychiatrische symptomen door fluticason en andere intranasale corticosteroiden meldt. In een studie van Pokladnikova e.a. (2008) is de incidentie van bijwerkingen door intranasale corticosteroiden geanalyseerd op basis van 429 gevalbeschrijvingen (TABEL 1). Fluticason werd gebruikt door 34% van alle patiënten.

Ondanks de lage systemische blootstelling na intranasaal toedienen van fluticason is er mogelijk een alternatieve route waardoor hersengebieden aan fluticason worden blootgesteld. Er bestaat de hypothese dat intranasale medicatie via het epitheel van de olfactorische regio's in de neusholte naar de hersenen getransporteerd kan worden (Gao 2016). Het is echter nog onbekend of dit specifiek voor fluticason van toepassing is.

TABEL 1 Gerapporteerde symptomen door intranasale corticosteroiden¹ op basis van 429 gevalbeschrijvingen²

Gerapporteerde symptomen/stoornissen ³	Aantal gerapporteerde symptomen/stoornissen (n; ⁴ %)
Stemmingsstoornissen	222 (38)
Cognitieve stoornissen	61 (11)
Psychotische stoornissen	70 (12)
Slaapstoornissen	111 (19)
Eetstoornissen	24 (4)
Neurologische stoornissen (o.a. insulten)	72 (12)
Anders (o.a. persoonlijkheidsstoornis)	23 (4)

¹ In 86,2% van de gevallen was het intranasale corticosteroid het enige verdachte middel voor de bijwerking.

² Verzameld uit het International Pharmacovigilance Programme van de World Health Organization (WHO).

³ O.b.v. de WHO Adverse Drug Reaction Terminology.

⁴ Het aantal gerapporteerde symptomen ($n = 583$) ligt hoger dan het aantal gevalbeschrijvingen omdat 24% van de patiënten twee of meer symptomen had.

Bron: Pokladnikova e.a. 2008

Onze patiënt gebruikte ook budesonide als inhalatiepoe- der. Dit geneesmiddel wordt, in tegenstelling tot fluticason, wel systemisch opgenomen. De biobeschikbaarheid is ongeveer 49% (<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25887.pdf>). Er zijn verschillende systemische bijwerkingen bekend, waaronder neuropsychiatrische symptomen, hoewel deze minder vaak voorkomen (0,01-0,1%). Door een additief effect bij gelijktijdig gebruik van intranasale fluticasonspray en budesonide per inhalatie is het moge- lijk dat de patiënt net de drempelwaarde overstijgt, waar- door een corticosteroïdgeïnduceerde hypomanie kon optreden (Allen 2000).

Risicofactoren voor neuropsychiatrische sympto- men door corticosteroïden

Er is een duidelijke dosis-responsrelatie aangetoond voor neuropsychiatrische symptomen bij corticosteroïdge- bruik (Boston Collaborators 1972). Fardet e.a. (2012)

toonden aan dat een psychiatrische voorgeschiedenis een risicofactor is. Zij zagen bovendien dat hoge leeftijd meer risico gaf op een delier, manie of depressie, terwijl op jon- gere leeftijd (> 18 jaar) suïcidaliteit en paniekaanvallen vaker voorkwamen. Risicogroepen zijn kinderen en ouderen.

CONCLUSIE

Corticosteroiden zijn een belangrijke oorzaak van neuro- psychiatrische symptomen. Patiënten met een orale corti- costeroïdbehandeling lopen een aanzienlijk groter risico op suïcide en ernstige symptomen. Ook bij gebruik van lokale toedieningsvormen zoals intranasale sprays en inhalatiepoeders dient de behandelaar hieraan te denken. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van meerdere middelen vanwege het additieve effect, bij risi- cogroepen (kinderen, ouderen) en bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis.

LITERATUUR

- Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(4 Suppl): S179-90.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 694-8.
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 491-7.
- Gao H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6: 268-86.
- Lammeren A van, Dols A, van Gerven H, Kupka RW, Stek ML. Manie op latere leeftijd: bipolaire stoornis als diagnose per exclusionem. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 813-23.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, e.a. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-452.
- Pokladnikova J, Meyboom RH, Vlcek J, Edwards RI. Intranasally administered corticosteroids and neuropsychiatric disturbances: a review of the international pharmacovigilance programme of the World Health Organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 67-73.
- Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, Pendlebury WW. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 349-55.
- Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 369-72.
- Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 19-40.

SUMMARY

Hypomania induced by intranasal corticosteroid fluticasone spray

M.N. CAPPAL, B.A.W. JACOBS, L. TULNER, T.J. HOLWERDA

A 79-year old man was diagnosed with an episode of hypomania during the use of fluticasone intranasal spray. After discontinuation the patient recovered completely. Patients with oral corticosteroid treatment have an increased risk of developing severe neuropsychiatric symptoms. This case-report shows that adverse systemic effects can also occur when using local corticosteroids. While the incidence of systemic side effects after using local treatment is not well known, there are various case reports. It is advised to be cautious when using multiple corticosteroids simultaneously due to the additive effect, when treating risk groups and when treating patients with a history of psychiatric disease.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)6, 415-419

KEY WORDS adverse effects, corticosteroids, fluticasone, hypomania, intranasal