

Inhalatieglucocorticoiden en gedragsveranderingen bij kinderen

Nancy Broos, Tjalling W. de Vries en Eric J. Duiverman

Dames en Heren,

Gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit, agressiviteit, labiliteit en prikkelbaarheid, kunnen optreden bij gebruik van inhalatieglucocorticoiden, de geneesmiddelen van eerste keuze bij de onderhoudsbehandeling van astma. Vooral kinderen zijn gevoelig voor het optreden van deze bijwerkingen. De medicatiegerelateerde gedragsveranderingen zijn reversibel; bij het staken van het medicijn of het verlagen van de dosis verdwijnen ze weer. Het tijdig herkennen van deze bijwerking kan problemen in de thuis- en schoolsituatie en onnodig diagnostisch onderzoek voorkomen.¹⁻³ In deze klinische les presenteren wij 2 casussen die illustreren dat alertheid op dit ongewenste effect van inhalatieglucocorticoiden van belang is.

Patiënt A, een jongen van 7 jaar, had vanaf zijn geboorte eczeem, dat de huisarts met succes behandelde. Vanaf de leeftijd van 3 jaar had hij regelmatig perioden van kortademigheid met piepen waarvoor hij salbutamol gebruikte. Van de salbutamol ervaarde hij geen bijwerkingen. Aangezien de klachten vaker optraden, schreef de huisarts een inhalatieglucocorticoid voor (fluticason 125 µg 2 dd via een voorzetskamer) toen de jongen 4 jaar oud was. Deze behandeling was aanvankelijk effectief, maar na verloop van tijd namen de klachten weer toe, waarna de huisarts hem doorverwees naar de kinderarts.

Vooral bij blootstelling aan graspollen en huisstofmijt had patiënt meer last; de huidpriktest toonde voor beide sensibilisatie. Patiënt was niet overgevoelig voor andere allergenen en hij had geen klachten die pasten bij allergische rinitis. De inhalatietechniek was suboptimaal, maar de therapietrouw leek wel voldoende. De kinderarts zette aanvankelijk in op sanering van de woonomgeving en verbetering van de inhalatietechniek. Dit gaf te weinig verbetering en daarop verhoogde de kinderarts de dosering fluticason tot 250 µg 2 dd.

Na een paar dagen meldden ouders dat patiënt druk en onberekenbaar was geworden. Op school had dit geleid tot conflicten met klasgenoten. Het lukte patiënt niet om opdrachten op school af te ronden, terwijl dat voorheen nooit een probleem was geweest. Na overleg met de kinderarts besloten de ouders de dosering van inhalatie-

*Universitair Medisch Centrum,
afd. Klinische Farmacie, Utrecht.*

Drs. N. Broos, apotheker, SUMMA-student.

*Medisch Centrum Leeuwarden,
afd. Kindergeneeskunde, Leeuwarden.*

Dr. T.W. de Vries, kinderarts.

*Universitair Medisch Centrum Groningen/
Beatrix Kinderkliniek, afd. Kinderlongziekten en
Kinderallergologie, Groningen.*

Prof. dr. E.J. Duiverman, kinderarts-pulmonoloog.

*Contactpersoon: drs. N. Broos
(nancybroos@hotmail.com).*

glucocorticoiden te verlagen waarna het gedrag normaliseerde. Er werd afgezien van het opnieuw proberen van de hogere dosering. In plaats daarvan schreef de kinderarts de combinatie fluticason-salmeterol 125-25 µg 2 dd voor. Hiermee namen de klachten van benauwdheid voldoende af en bleef het gedrag van patiënt onveranderd.

Patiënt B, een meisje van 9 jaar, was van haar 3e tot 6e jaar behandeld met budesonide 200 µg 2 dd via een voorzetkamer, vanwege een vermoeden op astma. Aanvankelijk was het meisje in de laatste 3 jaar zonder behandeling niet benauwd en kortademig, maar in de maanden voor presentatie kreeg ze deze klachten in toenemende mate bij fietsen, gymnastiek en vochtig weer. De huisarts begon bronchusverwijdende behandeling met salbutamol via een voorzetkamer, wat goed hielp. Omdat het meisje steeds vaker salbutamol nodig had en de huisarts twijfelde aan de diagnose 'astma', werd zij verwezen naar een kinderarts. Deze stelde de diagnose 'matig ernstig, niet-allergisch astma' op grond van de anamnese, ondersteund door een negatieve huidpriktest en door een afwijkende volume-flowcurve, die normaliseerde na salbutamol. De kinderarts schreef fluticason 100 µg 2 dd voor, in te nemen via een inhalatieapparaat zonder voorzetkamer (Diskus). Enkele dagen na het starten van bemerkten de ouders dat het meisje labiel was en vaak en veel huilde. Dit gebeurde ook in situaties die voordien niet tot emoties leidden. Ze wilde niet meer naar school, omdat ze bang was. Omdat er geen andere veranderingen in de psychosociale situatie van het meisje waren geweest, vermoedden de ouders dat de gedragsverandering een bijwerking van fluticason was. De ouders stopten daarom fluticason en hervatten deze weer na 1 week. De dag na het staken normaliseerde het gedrag, maar na het hervatten begonnen de labiliteit en het vele huilen opnieuw. Omdat het meisje in het verleden goed gereageerd had op budesonide 200 µg 2 dd, schreef de kinderarts dit weer voor, nu met een voorzetkamer. Hiermee verminderde de frequentie van benauwdheidsaanvallen zonder dat de huilbuien en labiliteit terugkeerden.

BESCHOUWING

Beide patiëntbeschrijvingen laten zien dat plotselinge gedragsveranderingen bij kinderen het gevolg kunnen zijn van het gebruik van inhalatieglucocorticoiden. Ook illustreren de ziektegeschiedenissen de impact van deze bijwerking en daarmee het belang van tijdige herkenning.

INCIDENTIE

Hoe vaak het gebruik van inhalatieglucocorticoiden leidt tot gedragsveranderingen, is niet bekend. De product-

informatietekst van budesonide noemt een incidentie lager dan 1:10.000 (bron: www.cbg-meb.nl, zoek op budesonide). De productinformatieteksten van fluticason, beclometason en ciclesonide vermelden dat de frequentie niet bekend is (bron: www.cbg-meb.nl, zoek op fluticason, beclometason en ciclesonide). In een Nederlandse studie naar het type gemelde bijwerkingen van inhalatieglucocorticoiden werd deze bijwerking in 22 jaar 19 keer gemeld.⁴ Hieruit kunnen echter geen incidentiecijfers kunnen worden berekend in verband met mogelijke onderrapportage; wel kan geconcludeerd worden dat het waarschijnlijk om een zeldzame bijwerking gaat. Een recent vragenlijstonderzoek naar de relatie tussen gedragsproblemen en inhalatieglucocorticoiden ondersteunt dit. Er was geen verschil in gedragsproblemen aantoonbaar tussen 40 kinderen met astma die behandeld werden met inhalatieglucocorticoiden en 50 kinderen uit de controlegroep.⁵

PSYCHISCHE BIJWERKINGEN

Psychische bijwerkingen, variërend van milde stemmingsveranderingen tot angst, depressie, hyperactiviteit en psychoses, zijn beschreven bij het systemisch gebruik van glucocorticoiden bij zowel kinderen als volwassenen. Steroidpsychose treedt op bij 5-6% van de volwassen patiënten die glucocorticoiden gebruiken.⁶ In een prospectieve studie werden de effectiviteit en de bijwerkingen van prednisolon oraal in een dosering van 1 versus 2 mg/kg bij astmaexacerbaties bij kinderen (n = 86) onderzocht. Angst, hyperactief en agressief gedrag kwamen 2 maal vaker voor bij de patiënten die de hogere dosering prednisolon kregen. Het therapeutisch effect op de exacerbatie was vergelijkbaar tussen beide doseringen.⁷

Ook het farmacologische mechanisme van psychische bijwerkingen bij glucocorticoiden is niet bekend. Mogelijk hebben ze een effect op de neurotransmitters serotonine en dopamine.⁶ Andere bekende systemische bijwerkingen van het gebruik van glucocorticoiden zijn onder andere vochtretentie, bijnierschorsinsufficiëntie, syndroom van Cushing, cataract, vermindering van de botdichtheid en hyperglykemie; bij kinderen is groeiremming ook een bijwerking.⁸

Ondanks het beoogde lokale effect van inhalatieglucocorticoiden kunnen systemische bijwerkingen optreden. Deze worden veroorzaakt door beperkte systemische resorptie via de longen. Daarnaast kan, door een onjuiste inhalatietechniek, een deel van het toegediende geneesmiddel ingeslikt worden. Inhalatieglucocorticoiden hebben een uitgebreid 'first pass'-effect in darmen en lever, waardoor het niet zo waarschijnlijk is dat deze route bijdraagt aan systemische bijwerkingen.

In de literatuur zijn diverse patiënten beschreven die vergelijkbare klachten hadden als de onze.²⁻⁴ Overeen-

komsten zijn het ontbreken van een psychiatrische voorgeschiedenis, het optreden van gedragsveranderingen binnen enkele dagen na het begin van het gebruik van een inhalatieglucocorticoïd en het verdwijnen van deze klachten binnen 2 dagen na staken van het geneesmiddel.^{1,2,4} Gedragsstoornissen treden voornamelijk op bij kinderen, maar ook volwassenen kunnen er gevoelig voor zijn.²

DOSISAFHANKELIJK EFFECT

Uit de diverse patiëntbeschrijvingen blijkt dat het optreden van gedragsveranderingen bij inhalatieglucocorticoïden dosisafhankelijk is. De bijwerkingen treden niet op bij het gebruik van een lagere onderhoudsdosering.^{2,3,9} In een prospectieve interventiestudie waarbij bijwerkingen van budesonide werden onderzocht in een groep kinderen met astma (n = 60), werd bij 15% van hen gedragsveranderingen waargenomen.⁹ De kinderen in deze studie werden behandeld met een onderhoudsdosering budesonide van 100-200 µg per dag. Bij een bovensteluchtweginfectie werd de dosering verhoogd naar 200 µg 4 dd met een voorzetkamer gedurende 3 dagen, gevolgd door 200 µg 2 dd gedurende 4 dagen. Afwijkingen in het gedrag traden vooral op na een dosisverhoging.⁹

Het is belangrijk om te streven naar een zo laag mogelijke effectieve onderhoudsdosering, zodat de behandeling het gewenste effect heeft, maar bijwerkingen, waaronder gedragsveranderingen, uitblijven.¹⁰ Het is niet aangetoond dat het verhogen van de dosering inhalatieglucocorticoïd tijdens een virale luchtweginfectie zinvol is.¹¹

TYPEN INHALATIEGLUCOCORTICOÏDEN

Er zijn 4 verschillende typen inhalatieglucocorticoïden in Nederland geregistreerd: fluticason, beclometason, budesonide en ciclesonide. Het is niet bekend welke van deze het grootste risico op systemische effecten heeft. Wel bleek uit een meta-analyse naar de systemische bijwerkingen van inhalatieglucocorticoïden dat fluticason mogelijk een hoger risico heeft dan beclometason of budesonide.⁸ Ook patiënt B ervaarde bijwerkingen bij het gebruik van fluticason. Door een uitgebreid first-pass-metabolisme is de orale biologische beschikbaarheid van fluticason en ciclesonide < 1%, waardoor bij inslikken van het geneesmiddel slechts lage plasmaconcentraties worden bereikt. Bij pulmonale resorptie wordt dit first-pass-metabolisme echter omzeild, wat een mogelijke verklaring kan zijn voor het optreden van systemische bijwerkingen.

Het risico op systemische bijwerkingen van inhalatieglucocorticoïden neemt toe bij een hogere bindingsaffiniteit van het glucocorticoïd voor de receptor, lagere plasma-eiwitbinding en lagere klaring. De farmacokinetische en -dynamische kenmerken van de verschillende inhalatieglucocorticoïden zijn te vinden in de tabel. In een van de

publicaties uit de literatuur valt op dat 3 van de 4 patiënten gedragsveranderingen kregen bij gebruik van budesonide maar niet bij gebruik van beclometason.³ Dit zou kunnen komen door een verschil in relatieve receptoraffiniteit en in klaring.¹²

Een andere factor die het risico op systemische bijwerkingen zou kunnen beïnvloeden, is de toedieningsvorm. Zo bestaat er van beclometason en ciclesonide een variant met een kleinere deeltjesdiameter dan de andere aerosolen, waardoor de depositie van het farmacon in de longen groter is.¹³ Het is echter niet bekend of dit zich ook vertaalt in een grotere bijwerkingenkans.

Dat beide beschreven patiënten in deze klinische les gedragsproblemen kregen bij gebruik van fluticason, wil niet zeggen dat dit middel het hoogste risico op deze bijwerking geeft. In Nederland is fluticason namelijk het meest voorgeschreven inhalatieglucocorticoïd: 54% van de voorschriften voor inhalatieglucocorticoïden in 2010 betrof dit geneesmiddel (bron: www.gipdatabank.nl).

Individuele gevoeligheid, farmacokinetiek, inhalatietechniek en toedieningsvorm lijken een rol te spelen bij optreden van gedragsproblemen. Wanneer dit gebeurt, is het overstappen naar een ander inhalatieglucocorticoïd wellicht een mogelijkheid.

ASTMA EN GEDRAGSVERANDERINGEN

Het is niet uit te sluiten dat andere factoren een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van de gedragsproblemen bij de beschreven patiënten. Kinderen met astma hebben wel 2 keer vaker gedragsproblemen dan gezonde kinderen,¹⁴ maar het gebruik van andere medicatie, waaronder een bèta-2-sympathicomimeticum, kan een rol hebben gespeeld.

TABEL Farmacokinetische en -dynamische kenmerken van verschillende inhalatieglucocorticoïden die van invloed kunnen zijn op het optreden van bijwerkingen (bron: www.cbg-meb.nl)¹²

type	kenmerk		
	relatieve receptoraffiniteit*	plasma-eiwitbinding (%)	klaring (l/h)
fluticason	1800	90	69
budesonide	935	88	84
beclometason	76†	87	230
ciclesonide	12‡	99	152

* Ten opzichte van dexamethason (100).

† Het actieve metaboliet 17-beclometason-monopropinaat heeft een relatieve receptoraffiniteit van 1345.

‡ Het actieve metaboliet desisobutyryl-ciclesonide heeft een relatieve receptoraffiniteit van 1200.

LEERPUNTEN

- Gedragsveranderingen kunnen optreden als bijwerking bij gebruik van inhalatieglucocorticoiden.
- Het betreft meestal een dosisafhankelijk effect.
- Gedragsveranderingen als bijwerking van inhalatieglucocorticoiden zijn volledig reversibel.
- Vooral kinderen zijn gevoelig voor deze bijwerking.

Daarnaast kunnen kinderen met astma die onvoldoende behandeld worden, worden belemmerd in hun activiteiten door de ziekte. Na het instellen van een adequate behandeling pakken deze kinderen hun normale activiteitenpatroon op, wat door de omgeving als 'hyperactief' kan worden geïnterpreteerd.³ Dit verklaart echter niet angstig, labiel of agressief gedrag.

Dames en heren, gedragsproblemen bij het gebruik van inhalatieglucocorticoiden bij kinderen is een verve-

lende en mogelijk therapiebelemmerende bijwerking. Het is niet bekend welk inhalatieglucocorticoid het hoogste risico op deze bijwerking geeft. Individuele gevoeligheid lijkt een rol te spelen. Verlaging van de onderhoudsdosering of overstappen naar een ander inhalatieglucocorticoid kan soelaas bieden. Alertheid op deze bijwerking bij kinderen kan onnodige diagnostische onderzoeken en problemen in de thuis- en schoolsituatie voorkomen.

Belangenconflict: T.W. de Vries ontving royalties van Accredidact voor zijn rol als onafhankelijke dokter in een onderzoek. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 10 mei 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A4778

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Bindels PJE, Wouden JC van der, Ponsioen BP, et al. NHG-standaard 'Astma bij kinderen'. Tweede herziening. Huisarts Wet. 2006;49:557-72.
- 2 Meyboom RH, de Graaf-Breederveld N. Budesonide and psychic side effects. Ann Intern Med. 1988;109:683.
- 3 Connett G, Lenny W. Inhaled budesonide and behavioural disturbances. Lancet. 1991;338:634-5.
- 4 De Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, et al. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:343-6.
- 5 De Vries TW, van Roon EN, Duiverman EJ. Inhaled corticosteroids do not affect behaviour. Acta Paediatr. 2008;97:786-9.
- 6 Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. Arch Dis Child. 2005;90:500-6.
- 7 Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. Chest. 2002;122:624-8.
- 8 Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 1999;159:941-55.
- 9 Hederos CA. Neuropsychologic changes and inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:451-2.
- 10 Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am J Med. 1995;98:196-208.
- 11 Verheij ThJM, Hopstaken RM, Prins JM, et al. NHG-standaard 'Acuut hoesten'. Huisarts Wet. 2011;54:68-92.
- 12 Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J. 2006;28:1042-50.
- 13 Gentile DA, Skoner DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. Curr Opin Pharmacol. 2010;10:260-5.
- 14 Blackman JA, Conaway MR. Changes over time in reducing developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. J Dev Behav Pediatr. 2012;33:24-31.