

Manie na gebruik van een antibioticum

T.R.W.M. WALRAVE, S. MOHAMMAD, R.R. PLOEGER

SAMENVATTING Twee patiënten werden met een manische episode bij claritromycinegebruik opgenomen op een psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis. Bij de eerste patiënt werd het gebruik gestaakt en bij de tweede patiënt werd claritromycine vervangen door een ander antibioticum. Na behandeling met een antipsychoticum en structurerende en prikkelarme bejegening verdwenen de psychische symptomen bij beide patiënten volledig. Het veelgebruikte antibioticum claritromycine kan, als zeldzame maar belangrijke psychiatrische bijwerking, een manische episode induceren, zowel bij patiënten met een bipolaire stoornis als bij patiënten met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis. Ook andere antibiotica kunnen deze bijwerking hebben. Na zo mogelijk staken van het luxerende middel kan men starten met antimanische en antipsychotische medicatie en structurerende en prikkelarme bejegening. Psychiatrische follow-up wordt geadviseerd. Met deze behandeling is de prognose gunstig.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)8, 603-606

TREFWOORDEN claritromycine, manie, stemmingsstoornis



Claritromycine, een bacteriostatisch werkend antibioticum behorend tot de macroliden, wordt in de huisartsenpraktijk regelmatig gebruikt bij een breed indicatiegebied van infecties van de luchtwegen en van de huid, zoals tonsillitis, sinusitis en erysipelas. Tevens wordt claritromycine toegepast bij de eradicaie van *Helicobacter pylori*. Het heeft uiteenlopende bijwerkingen. In het algemeen zijn deze weinig ernstig en meestal van gastro-intestinale aard. Psychiatrische verschijnselen zijn zeldzaam.

In een periode van zes weken zagen wij op de psychiatrische afdeling van het algemeen ziekenhuis (PAAZ) twee patiënten die een maniforme ontregeling kregen, veroorzaakt door claritromycine. Er is, tot op heden, nog weinig gepubliceerd over het ontstaan van een stemmingsstoornis van het manische type na het gebruik van claritromycine.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A, een 34-jarige gehuwde man, had een sinusitis gekregen, waarop de huisarts startte met claritromycine 500 mg 2 dd 1, voor 5 dagen. Patiënt werd 3 dagen na de start van het antibioticum toenemend onrustig en verbaal agressief. Hij had de afgelopen nachten nauwelijks geslapen.

Zowel de somatische als de psychiatrische voorgeschiedenis was blanco. Ook de familieanamnese vermeldde geen bijzonderheden. Echtgenote beschreef patiënt als een

zorgzame, hardwerkende vader die nu druk, prikkelbaar en wantrouwend was. Patiënt had hun televisietoestel op zolder verstoep, omdat hij ervan overtuigd was dat televisies gevaarlijke straling verspreiden.

Wij zagen een geagiteerde man met een helder bewustzijn. Hij was georiënteerd in tijd, plaats en persoon en maakte geen verwarde indruk. Hij sprak met stemverheffing. Het denken was coherent en bij de inhoud van het denken waren er paranoïde wanen. Op de *Young Mania Rating Scale* (YMRS) scoorde hij 34 (maximumscore is 60).

Patiënt werd vrijwillig opgenomen op onze PAAZ met een eerste manische episode met psychotische kenmerken en hij werd behandeld met olanzapine 20 mg daags en lorazepam 2,5 mg daags. De opname gebeurde op de 4de dag van de 5-daagse antibioticumkuur en de kuur werd direct gestopt.

Zowel bij lichamelijk onderzoek als bij laboratoriumonderzoek werden geen afwijkingen gevonden, met name de serum-infectieparameters (CRP, BSE en leukocytendifferentiatie) waren niet afwijkend.

De computertomografie(CT)-scan van de hersenen toonde, behoudens kenmerken van een sinusitis maxillaris dextra, geen aanwijzingen voor een frontale ruimte-innemende afwijking.

Patiënt werd bij opname toenemend onrustig. Hij werd fysiek agressief naar het verpleegkundig team, waarop,

gezien een plotse dwingende ontslagwens, een inbewaaringstelling (ibs) werd aangevraagd. Patiënt kreeg een prikkelarm rustprogramma en er werd eenmalig zuclopentixol 75 mg intramusculair toegediend. In een rechterlijke zitting werd de ibs bekrachtigd en verlengd.

De volgende 2 dagen zagen we een verbeterend toestandbeeld, waarbij geleidelijk de psychotische belevingen verbleekten. De ibs kon 3 dagen na de rechterlijke zitting worden opgeheven en het verblijf werd vrijwillig gecontinueerd. De YMRS-score was gedaald naar 11. Een week na opname werd patiënt in goede conditie ontslagen met een verlaagde dosering van olanzapine 15 mg daags en lorazepam 1 mg daags. Deze medicatie werd vervolgens poliklinisch naar nul afgebouwd.

De stemming was wederom normofoor en er werden geen psychotische verschijnselen meer waargenomen. Twee maanden na ontslag kon patiënt zijn werkzaamheden als productiemedewerker weer volledig hervatten.

Patiënt B, een gehuwde 61-jarige man, meldde zich bij de huisarts met erysipelas aan het rechter onderbeen, waarvoor deze een antibioticumkuur startte: 7 dagen claritromycine 500 mg 2 dd 1.

De somatische voorgeschiedenis vermeldde een hypofarynxcarcinoom meer dan twintig jaar geleden, volledig in remissie na radiotherapie. Hij had daarnaast hypertensie, waarvoor hij amlodipine 10 mg 1 dd 1 gebruikt. De psychiatrische voorgeschiedenis en de familieanamnese waren blanco.

Patiënt vertelde dat hij, 3 dagen na de start van het antibioticum, toenemend onrustig was geworden. Hij had een verminderde slaapbehoefte en had, in de afgelopen week, veel nieuwe kleren gekocht. Hij vertelde dat hij zijn baan als bedrijfsleider ging opzeggen en een carrière als zanger ambieerde.

Wij zagen een drukke man met een helder bewustzijn. Hij presenteerde zijn klachten breedspakig en verhoogd associatief. Het denken was versneld van tempo en inhoudelijk waren er grandioze wanen. De stemming was eufoor. Er was geen ziekte-inzicht. Op de YMRS had hij een score van 30.

Bij lichamelijk onderzoek liet het hoofd-halsgebied een zwelling submandibulair beiderzijds zien ten gevolge van eerdere bestraling. De erysipelas was volledig in remissie. Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogde bezinking van 84 mm/h en een verhoogd CRP van 102 mg/l. De internist diagnosticeerde een ondersteluchtweginfectie en zij adviseerde om de antibioticumkuur te continueren. Op verzoek van de psychiater werd de antibioticumkuur gewijzigd naar amoxicilline/clavulaanzuur 625 mg 3 dd 1. Patiënt werd vrijwillig opgenomen op onze PAAZ met een eerste manische episode met psychotische kenmerken. Hij

AUTEURS

TIM WALRAVE, ziekenhuispsychiater, PAAZ, Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo.

SABRINA MOHAMMAD, huisarts in opleiding.

ROBERT PLOEGER, ziekenhuispsychiater, PAAZ, Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo.

CORRESPONDENTIEADRES

T.R.W.M. Walrave, polikliniek Psychiatrie, Ziekenhuisgroep Twente, Postbus 7600, 7600 SZ Almelo.

E-mail: T.Walrave@zgt.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-2-2016.

werd behandeld met olanzapine 10 mg 2 dd 1 en lorazepam 1 mg 1 dd 1.

Binnen enkele dagen na opname werd patiënt significant rustiger bij een structurerend dagprogramma. Het dag- en nachtritme herstelde. De maniforme symptomen gingen geheel in remissie en de grandioze wanen verbleekten. De YMRS-score was gedaald naar 8.

Een week na opname werd patiënt in goede conditie ontslagen. De olanzapine werd poliklinisch binnen 4 weken afgebouwd.

Er traden geen recidief van stemmingswisselingen op en patiënt kon, na poliklinische nazorg, worden terugverwezen naar de huisarts.

BESPREKING

Manische episoden worden frequent gezien in het kader van een bipolaire stoornis. Als bij een patiënt niet eerder een stemmingsstoornis gediagnosticeerd is en er treedt een maniforme episode op, dient men in de differentiaal-diagnostiek bedacht te zijn op een mogelijke organische oorzaak.

Organische oorzaken kunnen medicatiegerelateerd zijn, maar ook infectueuze processen zoals encefalitis of meningitis en inflammatoire beelden door systemische auto-immuumaandoeningen, zoals systemische lupus erythematoses en cerebrale neoplasma's, zijn beschreven als factoren bij het ontstaan van een secundaire manie.

Inductie van een secundaire manie door farmaca is een frequente etiologische factor voor het ontstaan van een manische episode. De bekendste farmaca die een stemmingsstoornis kunnen induceren, zijn antidepressiva, sympathicomimetica (efedrinen) en corticosteroiden. Luxatie van een manische episode door antibioticagebruik is veel minder vaak beschreven.

Epidemiologie

Antibiotica worden wereldwijd jaarlijks bij miljoenen patiënten voorgeschreven, terwijl er, van 1995 tot 2002, 21 gevalsbeschrijvingen gepubliceerd zijn en in totaal 82 gevallen bij de WHO gemeld zijn van door antibiotica geluxeerde manie (Abouesh e.a. 2002). Claritromycine was het meest geassocieerd met het ontstaan van een secundaire manie (23 gevallen), ciprofloxacine volgde met 12 gevallen, ofloxacin met 10, cotrimoxazol met 6 en metronidazol, isoniazide en erytromycine elk met 5 gevallen.

De WHO-databank bevatte op het moment van schrijven van ons artikel 303 meldingen van claritromycine die betrekking hebben op psychotische verschijnselen; dit is 1,3% van het totale aantal meldingen van bijwerkingen van claritromycine. Daarmee scoort claritromycine hoger dan andere antibiotica. Ter vergelijking, bij roxitromycine, eveneens een antibioticum uit de macrolidengroep, bedraagt het aantal psychosemeldingen 0,08% van het totale aantal meldingen.

Bijwerkingencentrum Lareb (landelijke registratie en evaluatie van bijwerkingen en interacties van geneesmiddelen) ontving tot op heden 12 meldingen over Nederlandse patiënten bij wie de bijwerking psychose optrad bij claritromycinegebruik (Lareb 2001). De twee patiënten die wij beschrijven, zijn hierbij geïnccludeerd.

Claritromycine en ciprofloxacine, uit resp. de macrolidengroep en de fluorochinolonegroep, zijn de twee antibiotica die het frequentst geassocieerd worden met het ontstaan van een manie.

Claritromycine is een derivaat van erytromycine en beide hebben een vergelijkbaar antibiotisch werkingsmechanisme, echter, bij erytromycinegebruik is een secundaire manie zeldzamer. De oorzaak hiervan is vooralsnog onbekend.

Zoals beschreven, is een antibioticumgeïnduceerde manie een zeldzame, maar ernstige bijwerking die vooral kan optreden bij claritromycine en ciprofloxacine. In de literatuur wordt beschreven dat een farmacologisch geïnduceerde manie meestal optreedt binnen de eerste week dat patiënt begon met gebruik van het uitlokkende medicijn. De manie kan echter ook later ontstaan, tot een week na beëindiging van de antibioticumkuur die de trigger vormde.

Werkingsmechanisme

De werking van claritromycine berust op remming van de eiwitsynthese van de bacteriële cellen. Bij het werkingsmechanisme achter het ontstaan van een manie tijdens claritromycinegebruik wordt in de literatuur de hypothese besproken van een interactie van de vetoplosbare, actieve metaboliet 14 hydroxy-claritromycine met het gamma-aminoboterzuursysteem. Deze interactie wordt gezien

als een luxerende factor voor het ontstaan van een manie. Echter, het aangrijpingsmechanisme blijft nog onbekend. Men veronderstelt dat een verminderde geneesmiddelenklaring, een veranderde plasma-eiwitbinding en een verhoogde doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière mogelijke factoren zijn die predisponeren tot het ontstaan van psychotische verschijnselen.

Praktische adviezen

Het gedetailleerd uitvragen van alle ingenomen medicatie is bij een patiënt met een manische episode belangrijk. Naast het psychofarmacagebruik dient er een nauwkeurig totaaloverzicht te zijn van alle ingenomen medicatie.

De behandeling van een medicatiegerelateerde manie start allereerst met het staken van het luxerende geneesmiddel. Als er een dringende somatische indicatie bestaat om antibacteriële therapie te continueren, dan dient overgestapt te worden naar een antibioticum uit een andere antibioticumgroep.

Vervolgens wordt de antimanische en antipsychotische behandeling gestart; deze komt grotendeels overeen met de reguliere antimanische behandeling. In de literatuur beschrijft men dat olanzapine, haloperidol, risperidon en quetiapine een vergelijkbare en gunstige werking hebben op zowel de manische als de psychotische klachten (Cipriani e.a. 2011). Tijdelijke additie van een benzodiazepine kan geïndiceerd zijn bij ernstige maniforme symptomen, zoals toenemende agitatie of insomnia. Het instellen op stemmingsstabiliserende medicatie wordt, gezien het doorgaans relatief kortdurende beloop, niet bij voorbaat geadviseerd.

Op geleide van het klinische beeld wordt de indicatie voor een klinische opname gesteld. Een structurerend prikkelarm rustprogramma, waarbij het dag-nachtritme hersteld wordt, is daarbij van belang.

Als deze behandelstrategie wordt gevolgd, dan treedt klinisch herstel meestal binnen een week op. Als een farmacologisch geïnduceerde manie is geconstateerd, dan is goede communicatie hierover met de eerste lijn belangrijk om een eventueel recidief in de toekomst te voorkomen.

Langer durende profylaxe met stemmingsstabiliserende medicatie is niet noodzakelijk als het gebruik van het uitlokkende medicijn gestaakt is. Poliklinische psychiatrische follow-up wordt geadviseerd om eventuele recidief van bipolaire episodes te monitoren en te behandelen. Voorts is het van belang om een werkzaam signaleringsplan op te stellen voor patiënt en familie.

BESLUIT

Nader onderzoek is nodig om de recentere incidentie van antibiotica geïnduceerde manie te bepalen. Mogelijk is er sprake van een onderregistratie. Verder dienen de relatieve

risicofactoren van de diverse demografische populaties onderzocht te worden. Er wordt gedacht dat ouderen en kinderen een relatief verhoogd risico hebben op het ontstaan van een antibioticumgerelateerde manie.

LITERATUUR

- Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-induced mania: a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:71-81.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, e.a. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple treatments meta analysis. *Lancet* 2011; 378: 1306-51.
- Lareb. Claritromycine en psychotische verschijnselen. Lareb; 2001. http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2000_4_clari

SUMMARY

Mania induced by antibiotic therapy

T.R.W.M. WALRAVE, S. MOHAMMAD, R.R. PLOEGER

We report two cases of adults who developed mania after taking the antibiotic clarithromycin. Clarithromycin is a frequently used antibiotic, but it can lead to a rare but significant psychiatric complication in the form of a manic episode. Mania is commonly associated with bipolar disorder, but the causes can be pharmacological, metabolic or neurologic, particularly when it occurs in patients who themselves or whose families have no past history of psychiatric illness. New-onset mania calls for detailed clinical and laboratory testing and neuro-imaging so that somatic causes can be ruled out. It is important that the currently used medication is included in the differential diagnosis of mania. The first step in treatment is to discontinue the antibiotic therapy. The pharmacological treatment for mania caused by antibiotic therapy is largely the same as for mania in bipolar disorder; this means starting with anti-manic and anti-psychotic medication and providing a structured and calming environment. Most cases of pharmacologically induced mania are resolved if the aetiology is determined and treated. Mania that has pharmacological causes generally does not require prophylactic mood-stabilising treatment. Nevertheless, a psychiatric follow-up is advisable. If these steps are taken, the prognosis is favourable.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)8, 603-606

KEY WORDS clarithromycin, mania, mood disorder