

### SYNDROOM VAN CUSHING DOOR NIET-SYSTEMISCH CORTICOSTEROÏD- GEBRUIK BIJ PATIËNTEN ONDER ANTI-HIV-THERAPIE

Het is goed bekend dat systemische toediening van corticosteroiden, vooral bij langdurige behandeling met hoge doses, aanleiding kan geven tot het syndroom van Cushing, met als typische symptomen centrale adipositas, moonface, huidatrofie met ecchymose en striae. Hier wensen we er de aandacht op te vestigen dat in bepaalde omstandigheden het syndroom van Cushing ook kan optreden bij niet-systemische toediening van corticosteroiden. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving enkele meldingen van het syndroom van Cushing bij patiënten met HIV-infectie die behandeld werden met protease-inhibitoren (ritonavir + atazanavir of ritonavir + darunavir: de zogenaamde *ritonavir-boosted therapy*), samen met het inhalatiecorticosteroid fluticason. De Cushingsymptomen traden één maand tot meerdere jaren na het starten van het inhalatiecorticosteroid op. Na stoppen van het inhalatiecorticosteroid verdwenen de symptomen. In de literatuur zijn meerdere gevallen beschreven van het syndroom van Cushing bij HIV-patiënten die, samen met een niet-systemisch toegediend corticosteroid, ritonavir namen, alleen of in associatie met andere protease-inhibitoren. De meeste gevallen betreffen fluticason (intra-nasaal of via inhalatie), maar er zijn ook gevallen beschreven met budesonide (intra-nasaal of via inhalatie) en triamcinolon (o.a. intra-articulair)<sup>1,2,3</sup>. Het syndroom van Cushing ontstaat bij deze patiënten door een interactie waarbij

ritonavir, zeker wanneer toegediend samen met een andere protease-inhibitor, in zeer sterke mate CYP3A4 inhibeert. Inhibitie van de CYP3A4-gemedieerde afbraak van het corticosteroid door de protease-inhibitoren heeft waarschijnlijk geleid tot verhoogde systemische blootstelling aan het corticosteroid. Fluticason staat niet in het Repertorium vermeld als substraat van CYP3A4 omdat het slechts in één van onze bronnen die we raadplegen voor interacties, als CYP3A4-substraat vermeld staat (zie Inl.2. in het Repertorium voor meer uitleg over de totstandkoming van de interactietabellen in het Repertorium). Wij zullen in de toekomst de corticosteroidengroep (met uitzondering van beclomethason) vermelden als substraat van CYP3A4 want de bronnen spreken elkaar tegen i.v.m. de individuele corticosteroiden. Bij patiënten op ritonavir bij wie een corticosteroid, systemisch of niet-systemisch, aangewezen is, wordt best gekozen voor een corticosteroid dat niet wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, bv. beclomethason; de dosis van het corticosteroid dient zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden te worden. Er moet nog worden opgemerkt dat lipodystrofie, een gekend ongewenst effect van de protease-inhibitoren, gelijkenissen vertoont met de symptomen van het syndroom van Cushing, zoals de vetopstapeling ter hoogte van de buik, en tussen nek en rug; dit heeft in meerdere gevallen de diagnose vertraagd.

1 Stockley's Drug Interactions (update 3de kwartaal 2013), elektronische versie, zoekterm "fluticasone"

2 HIV Medicine 2008;9:389-96 (doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00579.x)

3 Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5509