

geneesmiddelenbulletin

let op!

Cisapride (Prepuli®): QT-intervalverlenging en hartritmestoornissen

Cisapride is sinds 1988 in Nederland in de handel en wordt toegepast bij maagontledigingsstoornissen als gevolg van vertraagde motiliteit, gastro-oesofageale reflux en lichte tot matig ernstige refluxoesofagitis. De werking berust waarschijnlijk op een verhoogde motiliteit van het maag-darmkanaal door een stimulerend effect op de afgifte van acetylcholine ter hoogte van de plexus myentericus.¹ Als bijwerking van cisapride kunnen gastro-intestinale, centrale en cardiovasculaire stoornissen optreden.²

Recent hebben de Amerikaanse registratieautoriteiten (FDA) opnieuw gewaarschuwd voor het optreden van ernstige hartritme- en geleidingsstoornissen tijdens het gebruik van cisapride. Gedurende de periode van juli 1993 tot december 1999 ontving de FDA meer dan 341 meldingen van hartritme- en geleidingsstoornissen, waarvan 80 met fatale afloop.³ De gemelde bijwerkingen betroffen vooral QT-intervalverlenging, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren en 'torsade de pointes'. Na aanleiding hiervan heeft de FDA de registratietekst gewijzigd. Zo wordt nu aangeraden om voorafgaand aan het gebruik van cisapride een elektrokardiogram te maken. Na overleg met de FDA heeft Janssen Pharmaceutica besloten om met ingang van 14 juli 2000 cisapride in de VS van de markt te halen.³ In 85% van de meldingen bij het FDA was sprake van de aanwezigheid van bekende risicofactoren. Ook bij een groot deel van de casuïstische beschrijvingen in de literatuur is er sprake van patiënten met risicofactoren.³⁻⁶ Hiertoe behoren gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP-3A4 remmen, zoals macrolide-antibiotica (erytromycine en claritromycine), imidazoolderivaten (fluconazol, itraconazol en ketoconazol), proteaseremmers (ritonavir, indinavir, nelfinavir en saquinavir) en nefazodon, alsmede grapefruitsap. Ook gecontraïndiceerd is het gebruik bij patiënten met een verhoogd risico van cardiale aritmie, waaronder een eigen of familiale achtergrond van QT-intervalverlenging en een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie. Dit geldt ook voor gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en klasse III-anti-aritmica (kinidine, procaïnamide en sotalol), halofantrine, terfenadine, tricyclische antidepressiva (amitriptyline) en antipsychotica van het fenothiazine-type.

Hoewel cisapride niet is geregistreerd voor het gebruik bij pasgeborenen, wordt het in toenemende mate voorgeschreven aan deze groep patiënten. Er zijn aanwijzingen dat prematuren een verhoogd risico hebben op met cisapride geassocieerde hartritme- en geleidingsstoornissen.⁷⁻¹⁰ In de literatuur wordt melding gemaakt van acht neonaten, van wie zeven prematuur, met een verlengde QT-tijd tijdens cisapridegebruik.⁶⁻⁸ Verder zijn twee gevallen van asymptomatische verlenging van het QT-interval na cisapridegebruik bij premature neonaten beschreven.^{9 10} Aangezien weinig bekend is over het metabolisme van cisapride bij pasgeborenen, en bovendien risicofactoren voor het optreden van hartritme- en geleidingsstoornissen bij neonaten vaak niet worden onderkend, is terughoudendheid bij het voorschrijven van cisapride op zijn plaats.

Plaatsbepaling

Gezien de mogelijk fatale afloop, is het van belang dat artsen en apothekers alert blijven op de mogelijkheid van hartritme- en geleidingsstoornissen tijdens het gebruik van cisapride. Deze bijwerking is zowel bij volwassenen als bij pasgeborenen beschreven, met mogelijk een verhoogd risico bij prematuren. Cisapride is, bij beide groepen, gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het CYP-3A4-enzym sterk remmen, evenals bij patiënten met risicofactoren voor cardiale aritmieën of een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën of torsade de pointes. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen.

1. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2000: 640-641. 2. Repertorium 98/99. Utrecht: Nefarma & Nefarm. 3. www.fda.gov/medwatch/safety/2000/propul.htm 4. Ahmad SR, et al. Cisapride and torsade de pointes. Lancet 1995; 345: 508. 5. Wysowski DK, et al. Cisapride and fatal arrhythmia. N Eng J Med 1996; 335: 290-291. 6. Heeringa M, et al. Verlenging van de QTc-tijd bij een pasgeborene tijdens gebruik van cisapride. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 2108-2111. 7. Lupoglazoff JM, et al. Allongement de l'espace QT sous cisapride chez le nouveau-né et le nourrisson. Arch Pediatr 1997; 4: 509-514. 8. Autret E, et al. La toxicité cardiaque du cisapride (Prepulsid) Merit® d'être prise en compte dans prescription, en particulier chez le prématuré. Arch Pediatr 1997; 4: 507-508. 9. Bernardini S, et al. Effects of cisapride on QTc interval in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F241-F243. 10. Lewin MB, et al. Cisapride-induced long QT interval. J Pediatr 1996; 128: 279-281.