

Clarithromycine en psychotische verschijnselen

1. Inleiding

Macrolide antibiotica hebben een bacteriostatische werking en kennen een breed indicatiegebied dat grotendeels overeenkomt met dat van de smal spectrum penicillinen. Naast erytromycine zijn in Nederland claritromycine, roxitromycine, azitromycine en spiramycine geregistreerd. Bijwerkingen van macrolide antibiotica zijn in het algemeen weinig ernstig en betreffen met name gastro-intestinale klachten. [1] Psychiatrische verschijnselen zijn zeldzaam. Bij het gebruik van claritromycine is in de literatuur sporadisch melding gemaakt van psychotische verschijnselen. Ook Stichting Lareb ontving in de periode van 1995 tot heden een aantal meldingen van ernstige psychiatrische verschijnselen, met name in relatie tot claritromycine.

2. Meldingen

Tabel: overzicht van ernstige psychiatrische bijwerkingen tijdens gebruik van claritromycine, gemeld bij stichting Lareb

Patiënt; geslacht, leeftijd	indicatie	comedicatie	bijwerking	afloop	bijzonderheden
A; m,74	eradicatorie H pylori	ranitidine, bismuthcitraat, metronidazol	delirant beeld	herstel	bekend met lichte chronische nierinsufficiëntie
B; v,56	eradicatorie H Pylori	paroxetine, omeprazol, metronidazol	delirant beeld	herstel	bekend met depressiviteit
C; m,34	sinusitis	geen	hallucinaties, onrust, agressiviteit	herstel	
D; v,77	pneumonie	mirtazapine, furosemide, acenocoumarol, zemelen	hallucinaties, angst, verwardheid	herstel	
E; v,70	pneumonie	salbutamol, ipratropium, simvastatine	hallucinaties	herstel	
F; v,43	onbekend	promethazine	hallucinaties, angst	onbekend	
G; v,35	bronchitis	prednison, budesonide inh., salmeterol inh., ipratropium inh.	hallucinaties, angst	onbekend	bekend met een persoonlijkheidsstoornis
H; m,86	longinfect	furosemide, codeïne, digoxine, acenocoumarol	visuele hallucinaties	onbekend	behandeld met haloperidol
I; m,46	sinusitis	geen	paranoïde psychose	hersteld	geen psychiatrische voorgeschiedenis
J; v,69	eradicatorie H.Pylori	amoxicilline, omeprazol, oxazepam	visuele hallucinaties	hersteld	
K; m,67	eradicatorie H.Pylori	amoxicilline, rabeprazol, sildenafil	psychotische wanen	hersteld	psychiatrische voorgeschiedenis

L; m,61	onbekend	glimpiride, bisoprolol, triamtereen, hydrochloorthiazide	wanen en hallucinaties	onbekend	mogelijk latente depressie
---------	----------	-------------------------------------------------------------------	---------------------------	----------	-------------------------------

3. Overige gegevens

Literatuur

Van het optreden van psychotische verschijnselen tijdens het gebruik van claritromycine wordt in de literatuur slechts sporadisch melding gemaakt. Het betreft hier met name AIDS patiënten[2], één patiënt met een 'end stage renal disease' die een relatief hoge dosering claritromycine kreeg [3], en patiënten zonder noemenswaardige voorgeschiedenis. [4,5] Overigens is ook het gebruik van erytromycine in enkele casus in verband gebracht met het ontstaan van een delier.

Databanken

De stichting Lareb ontving tot 1 januari 2001, in totaal 199 meldingen op claritromycine. Bij 27 meldingen (13,5% van het totaal) werden psychiatrische verschijnselen gemeld. Bij 12 patiënten was sprake van psychotische verschijnselen. De leeftijd van deze patiënten varieert van 34 tot 86 jaar (mediaan 61 jaar). Vijf patiënten hadden een psychiatrische voorgeschiedenis. In de Lareb databank worden zowel delier, psychose, als hallucinaties disproportioneel vaker gemeld op claritromycine dan op andere geneesmiddelen in de databank. De 'reporting odds ratio's met 95% betrouwbaarheidsintervallen bedragen respectievelijk: 27,9 (95 % CI 6,3-123,8); 16,1 (95% CI 5,7-45,3) en 5,1 (95% CI 2,3-11,8).

De WHO databank bevat momenteel 22.029 meldingen op claritromycine. 236 meldingen (1,0%) hebben betrekking op hallucinaties, 67 meldingen (0,3%) op het optreden van andere psychotische verschijnselen. Ter vergelijking: bij azitromycine maken deze bijwerkingen respectievelijk 0,2 en 0,07% van alle meldingen uit; voor erytromycine zijn deze getallen respectievelijk 0,3 en 0,0% en voor roxitromycine maken beide bijwerkingen 0,08% van het totaal uit. Het totaal aantal bijwerkingen betreffende psychiatrische klachten op claritromycine in de WHO databank bedraagt 9,6% en is daarmee hoger dan op erytromycine (3,7%), azitromycine (5,6%) en roxitromycine (3,6%). De WHO codes 'delirium', 'psychose' en 'hallucination' worden bij de WHO dan ook disproportioneel vaker gemeld op claritromycine dan op andere middelen in de databank.

4. Beschouwing en conclusie

Het is bekend dat claritromycine ten tijde van meningo-encephalitis een relevante intracerebrale concentratie kan bereiken. Om deze reden wordt het in combinatie met pyrimethamine toegepast bij de behandeling van cerebrale toxoplasmose. [6] Literatuurgegevens suggereren dat claritromycine de bloed-hersensbarrière niet penetreert. De huidige meldingen suggereren echter dat dit wellicht toch mogelijk is. [7] Een aantal factoren zou mogelijk predisponeren tot het ontwikkelen van psychotische verschijnselen, waaronder een verminderde geneesmiddelklaring, een veranderde plasma-eiwitbinding en een verhoogde doorlaatbaarheid van de bloedschermbarrière[1] In de lb-tekst van claritromycine staat het optreden van psychotische verschijnselen bij de bijwerkingen vermeld, waarbij opgemerkt wordt dat een causaal verband niet aangetoond is. De duidelijke samenhang tussen claritromycine en meldingen van psychotische verschijnselen aan de stichting Lareb maken een samenhang echter wel waarschijnlijk. Door het toegenomen gebruik van dit macrolide antibioticum door toepassing bij luchtweginfecties maar ook bij de eradicatie van *H. pylori* zullen ook deze bijwerkingen frequenter aan het licht komen.

Referenties

1. Krause M, Ruef C. Individual macrolides. In: Meyler's Side Effects of Drugs, 14 ed Dukes MNG, Aronson JK. Elsevier, Amsterdam. Ch 26.2 877-884.
2. Nightingale SD, Koster FT, Mertz GJ, Loss SD. Clarithromycin-induced mania in two patients with aids. Clin Infect Dis 1995;20:1563-64.
3. Steinman MA & Steinman TI: Clarithromycin-associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1996; 27:143-146.
4. Cone LA, Sneider RA, Nazemi R, Dietrich EJ. Mania due to clarithromycin therapy in a patient who was not infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996;22:595-96.
5. Abouseh A, Hobbs WR. Clarithromycin-induced mania (letter to ed.). Am J Psychiatry 1998;55:1626.
6. Fernandex-Martin J, Lepout C, Morlat P et al: Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:2049-2052.
7. Micromedex, Healthcare series. 2000, ondisk. Drug Evaluation Clarithromycin.

