
Bijwerkingen van geneesmiddelen

Acuut delier, waarschijnlijk uitgelokt door claritromycine

A.H.PIJLMAN, E.M.KUCK, E.P.VAN PUIJENBROEK EN J.B.L.HOEKSTRA

Claritromycine is een antibioticum uit de macrolide-reeks. Het is een semi-synthetisch derivaat van erytromycine. De aangebrachte structurele modificatie verhoogt de zuurbestendigheid en de weefselpenetratie en verbreedt het werkingsspectrum. Daarnaast heeft claritromycine een betere orale resorptie dan erytromycine en de halfwaardetijd is langer.¹

Macroliden werken bacteriostatisch. Ze verhinderen de eiwitsynthese door reversibele binding aan de 50S-ribosoomsubeenheden van gevoelige bacteriën. Clari-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

tromycine wordt na orale toediening snel geresorbeerd vanuit het maag-darmkanaal. Het antibioticum wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd, waarbij het enzym cytochroom P450 (CYP3A4) een belangrijke rol speelt. Doordat claritromycine dit enzym remt, kunnen spiegels van gelijktijdig gebruikte, door P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen stijgen.¹

Claritromycine heeft een breed therapeutisch bereik. Toepassing vindt voornamelijk plaats bij hoge en lage luchtweginfecties, infecties van de huid en weke delen.² Voor de behandeling van *Helicobacter pylori* is, van alle macroliden, claritromycine het werkzaamst. Door gelijktijdige aanwezigheid van een zuursecretieremmend middel wordt de activiteit van claritromycine versterkt.

Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht.
Afd. Interne Geneeskunde: mw.A.H.Pijlman, assistent-geneeskundige; dr.J.B.L.Hoekstra, internist.
Apotheek: drs.E.M.Kuck, ziekenhuisapotheker.
Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb): E.P. van Puijenbroek, huisarts/arts-onderzoeker.
Correspondentieadres: mw.A.H.Pijlman (apijlman@diakhuis.nl).

SAMENVATTING

Claritromycine is een relatief nieuw antibioticum met vele toepassingen. Nu er veel mensen behandeld worden met claritromycine, is het begrijpelijk dat er bijwerkingen gesignaleerd worden die slechts zelden gerapporteerd zijn. Bij 2 patiënten, een man van 74 en een vrouw van 56 jaar, die claritromycine kregen als onderdeel van een eradicationbehandeling voor *Helicobacter pylori*, ontstond een delier, waarschijnlijk berustend op een idiosyncratische reactie op claritromycine. In preklinische en klinische onderzoeken met betrekking tot claritromycine is geen melding gemaakt van bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel. Inmiddels zijn er diverse patiënten beschreven bij wie het verband tussen ontstaan van een delier en gebruik van claritromycine waarschijnlijk was. Voorts bleek bij enkele patiënten dat hernieuwde blootstelling opnieuw leidde tot een delier. De Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb) heeft in de periode 1984-2000 17 meldingen ontvangen over psychiatrische bijwerkingen, waarvan 7 over delier, bij gebruik van claritromycine. Deze combinatie van gegevens maakt een causaal verband aannemelijk.

Het vermindert dan de recidiefkans van met *H. pylori* samenhangende ulcera duodeni.³

Veel voorkomende bijwerkingen van claritromycine zijn onder andere klachten van gastro-intestinale aard (misselijkheid, buikpijn, diarree) en smaakveranderingen. Nu er veel mensen behandeld worden met claritromycine, enerzijds vanwege luchtweginfecties, anderzijds ter eradication van *H. pylori*, is het begrijpelijk dat minder bekende bijwerkingen aan het licht komen. Dit zullen wij illustreren aan de hand van de volgende twee ziektegeschiedenissen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 74-jarige man bekend wegens chronisch obstructief longlijden en lichte chronische nierinsufficiëntie, maar zonder psychiatrische voorgeschiedenis, werd gedurende 7 dagen behandeld met een combinatie van claritromycine (250 mg 2 dd), metronidazol (500 mg 2 dd) en ranitidinebismutcitraat (400 mg 2 dd) ter eradication van *H. pylori*. Patiënt gebruikte al langere tijd een ijzerpreparaat en pravastatine. In aansluiting op deze eradicationkuur raakte hij binnen enkele dagen verward. Hij was motorisch onrustig, gedesorienteerd in tijd en plaats en was wisselend aanspreekbaar. Om deze symptomen te bestrijden diende de huisarts intraveneus haloperidol toe, waarop patiënt enige tijd rustiger werd. Na enkele uren raakte hij opnieuw verward. Een dag later raakte hij volledig contactgestoord, waarop hij werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde van het Diaconessenhuis te Utrecht. Op de dag van opname was er een delirant beeld met desoriëntatie in tijd, plaats en persoon. Patiënt antwoordde niet op vragen, sprak onsamenhangend, had visuele hallucinaties en een paranoïde denkpatroon. Hij was niet corrigeerbaar in zijn gedrag. De genoemde symptomen waren over de dag in wisselende mate aanwezig. Volgens zijn echtgenote had patiënt geen alcohol of drugs gebruikt. Hij had thuis geen koorts gehad.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een grauw uitzienende, rigide man aangetroffen. De lichaamstemperatuur was 36,6°C. Beide pupillen waren normaal van grootte. Aan de extremiteiten was sprake van hypokinesie en rigiditeit met een tandradfenomeen. Het overige lichamenlijke onderzoek leverde geen afwijkingen op. Ook bij bloedonderzoek werden geen nieuwe afwijkingen vastgesteld (hemoglobine: 7,2 mmol/l; hematocriet: 0,35; leuko-

cyten: $9,3 \times 10^9/l$; ureum: 9,7 mmol/l; creatinine: 180 $\mu\text{mol/l}$; natrium: 143 mmol/l; kalium: 3,8 mmol/l; calcium: 2,43 mmol/l; lactaatdehydrogenase (LDH): 362 U/l (normaal: 200-450)). De waarden voor de vitaminen foliumzuur, vitamine B₁, B₆ en B₁₂ waren normaal. Bloedgasanalyse toonde een P_{O_2} van 10,7 kPa met een P_{CO_2} van 5,3 kPa, zodat hypoxemie als oorzaak van het delier kon worden uitgesloten. Ook op het ECG en de thoraxfoto werd niets bijzonders gezien.

De neuroloog werd in consult gevraagd, teneinde een organisch lijden uit te sluiten. Zowel bij lichamenlijk onderzoek als op het EEG en de CT-scan van de hersenen werden geen afwijkingen gevonden voor een primair neurologische aandoening. De extrapiramidale verschijnselen werden toegewezen aan het gebruik van haloperidol.

Vervolgens werd de psychiater in consult gevraagd. Deze stelde een delier vast, met als waarschijnlijke oorzaak de medicatie. Bij opname werd eenmalig biperideen (5 mg) intraveneus toegediend ter vermindering van de hypokinesie. Vervolgens werd gestart met haloperidol intramusculair. In de loop van enkele dagen knapte patiënt, al dan niet ten gevolge van de haloperidol, zienderogen op. Hij werd ontslagen onder de diagnose 'acut delier, waarschijnlijk uitgelokt door claritromycine, bij lichte nierinsufficiëntie'. Drie maanden na ontslag verkeerde patiënt, ook psychisch, in uitstekende gezondheid.

Patiënt B, een 56-jarige vrouw, was reeds een jaar onder behandeling van een psychiater in verband met klachten van depressiviteit. Zij gebruikte gedurende deze periode paroxetine (10 mg 1 dd) en lormetazepam (0,5 mg 1 dd). Tevens was zij bekend wegens maagklachten. In verband met een *H. pylori*-infectie startte zij in de week voor opname met een eradicationkuur (250 mg claritromycine 2 dd, 500 mg metronidazol 2 dd, 20 mg omeprazol 2 dd). Omdat patiënte meende dat deze medicatie onverenigbaar was met het door haar gebruikte paroxetine, staakte zij het gebruik van dit laatste middel. Vier dagen na het starten van de eradicationkuur raakte zij binnen 24 uur in toenemende mate verward. De dienstdoende huisarts vroeg de crisisdienst van het regionaal psychiatrisch centrum in consult. Bij aankomst van de crisisdienst praatte patiënte onsamenhangend; zij had ernstige oordeel- en kritiekstoornissen en was gedesorienteerd in tijd, plaats en persoon. Haar aandacht was slechts zeer kortdurend te trekken en niet vast te houden. Er werd een delirant toestandsbeeld vastgesteld met als differentiaaldiagnose: 'toxisch delier door gestarte medicatie', 'onthoudingsdelier na abrupt staken van paroxetine' dan wel 'delier door een andere somatische oorzaak'. De eradicationkuur werd gestopt en men besloot patiënte op te nemen op de psychiatrieafdeling van een ziekenhuis elders.

Daar zag men een vriendelijk ogende, in één stuk door prattende vrouw. Oriëntatie in tijd, plaats en persoon was gestoord. Patiënte was afwerend in het contact en praatte onsamenhangend met een paranoïde denkpatroon. Bij lichamenlijk onderzoek en laboratoriumonderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het beeld werd geïdentificeerd als een delier. Er werd gestart met haloperidol en adequate slaapmedicatie. Het delier klaarde in enkele dagen op. Patiënte werd na 5 dagen opname ontslagen onder de diagnose 'delirante toestand, waarschijnlijk ten gevolge van het gebruik van claritromycine'. Korte tijd na ontslag werd met de toediening van paroxetine in dezelfde dosering gestart. In de 2,5 jaar verstreken na het acut delier, voelde patiënte zich goed. Een delirium deed zich niet meer voor.

BESCHOUWING

Zowel patiënt A als patiënt B werd behandeld met claritromycine als onderdeel van een eradicationkuur ter be-

strijding van een *H. pylori*-infectie. Beide patiënten kregen in aansluiting op de eradicaatiekuur psychiatrische symptomen die voldeden aan de criteria voor een delirium volgens DSM-IV.⁴ Bij patiënt A wees zowel de in psychiatrisch en cognitief opzicht blanco voorgeschiedenis als de aard van de acuut ontstane verschijnselen op een organisch psychosyndroom. Oorzakelijke factoren, anders dan een intoxicatie, werden zeer onwaarschijnlijk geacht. Noch van ijzerpreparaten, noch van pravastatine is bekend dat deze een delier tot gevolg kunnen hebben. Patiënt A was bekend wegens lichte chronische nierinsufficiëntie, wat effect gehad zou kunnen hebben op de klaring van claritromycine. Echter, de berekende renale klaring van patiënt A bedroeg 42 ml/min. In de bijsluiters van claritromycine wordt geadviseerd bij een klaring < 30 ml/min de dosering aan te passen. Overigens worden bij een overdosering van claritromycine alleen gastro-intestinale klachten genoemd. Van belang is verder dat claritromycine voornamelijk door de lever wordt gemetaboliseerd. Een toxisch effect op basis van nierinsufficiëntie lijkt dan ook onwaarschijnlijk.

Patiënt B was sinds enige tijd onder behandeling van een psychiater in verband met depressieve klachten. Zij had nooit andere psychiatrische verschijnselen, zoals een delier, vertoond. Zij was in verband met het starten van de eradicaatiekuur op eigen initiatief gestaakt met de inname van paroxetine, wat een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het ontstaan van psychiatrische verschijnselen. Toch lijkt dit onwaarschijnlijk, omdat zij een zeer lage dosering paroxetine gebruikte. Daarnaast zijn de beschreven onttrekkingsverschijnselen van paroxetine niet gelijk aan het gepresenteerde beeld. Patiënt B gebruikte in het kader van de eradicaatiekuur naast claritromycine eenmaal daags omeprazol. Bij combinatie therapie van claritromycine en omeprazol treden een verhoging van de plasmaconcentratie van claritromyci-

ne en een aanzienlijke toename van de biologische beschikbaarheid van omeprazol op. Dientengevolge was er een grotere kans op het optreden van bijwerkingen. Slechts sporadisch zijn bij ernstig zieke patiënten bij het gebruik van omeprazol mentale verwardheid, agitatie, depressie en hallucinatie waargenomen. Aangezien lormetazepam voornamelijk wordt geconjugeerd en dus niet afhankelijk is van het enzym cytochroom P450 wat de afbraak betreft, is het niet aannemelijk dat claritromycine de werking van lormetazepam potentieerde.

In beide casussen werden andere somatische factoren als oorzaak voor het ontstaan van een delier zo goed mogelijk uitgesloten. Het lijkt dan ook waarschijnlijk dat het delier bij beide patiënten berustte op een idiosyncratische reactie op claritromycine.

In preklinische en klinische onderzoeken met claritromycine is geen melding gemaakt van bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel die voldoen aan de criteria van een delirium.² In de nieuwste versie van de IB-tekst (de door het College ter beoordeling van geneesmiddelen goedgekeurde samenvatting van productkenmerken) en in de bijsluiters van claritromycine wordt echter wel gewaarschuwd voor psychiatrische verschijnselen (<http://www.nefarma.nl>, doorklikken op 'Repertorium'). Het gaat hierbij om meldingen zonder een aangetoond oorzakelijk verband. Psychische veranderingen werden waargenomen bij bejaarden die deelnamen aan een trial met hoge doses claritromycine (2000 mg per dag) ter behandeling van infecties door *Mycobacterium avium*-complex en *Mycobacterium abscessus*-longinfectie. Er werd melding gemaakt van duizeligheid, licht in het hoofd zijn, verwardheid en insomnia.⁵ In 1995 werd een casuïstische mededeling gepubliceerd over door claritromycine geïnduceerde manie bij 2 aidspatiënten. Beiden ontwikkelden een acuut delier in de week na het starten met het claritromycinegebruik in verband met

Meldingen van acute psychiatrische veranderingen suggestief voor een delier bij gebruik van claritromycine, ontvangen bij de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb)

patiënt;* geslacht; leeftijd (in jaren)	indicatie	comedicatie	klinisch beeld	afloop	bijzonderheden
A; m; 74	eradicaatie van <i>Helicobacter pylori</i>	ijzerpreparaat, pravastatine, ranitidinebismut-citraat, metronidazol	delirant beeld	herstel	bekend wegens lichte chronische nierinsufficiëntie
B; v; 56	eradicaatie van <i>H. pylori</i>	lormetazepam, paroxetine, omeprazol, metronidazol	delirant beeld	herstel	bekend wegens depressiviteit
C; m; 34	sinusitis	geen	hallucinaties, onrust, agressiviteit	herstel	-
D; v; 77	pneumonie	mirtazapine, zemelenpreparaat, furosemide, acenocoumarol	hallucinaties, angsten, verwardheid	herstel	-
E; v; 70	pneumonie	salbutamol, ipratropium, simvastatine	hallucinaties	herstel	-
F; v; 43 G; v; 35	niet gerapporteerd bronchitis	promethazine prednison, budesonide, salmeterol, ipratropium	hallucinaties, angsten hallucinaties, angsten	niet gerapporteerd niet gerapporteerd	bekend wegens een persoonlijkheidsstoornis

*Patiënt A en B zijn de in dit artikel beschreven patiënten.

een infectie met *M. avium*-complex. De verschijnselen verdwenen enkele dagen na het staken van het gebruik. Het werd op een later moment hervat, waarna beide patiënten opnieuw een delier kregen.⁶ Sindsdien zijn twee casuïstische mededelingen gepubliceerd over respectievelijk een 77-jarige man en een 52-jarige vrouw, beiden niet besmet met HIV, die een delier kregen, hoogstwaarschijnlijk op basis van claritromycine.⁷⁻⁸ Overigens is ook het gebruik van erytromycine in enkele casussen in verband gebracht met het ontstaan van een delier.⁹⁻¹⁰

De Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (Lareb) ontving in de periode 1984-2000 17 andere meldingen van psychiatrische bijwerkingen die werden toegeschreven aan het gebruik van claritromycine. Bij 5 meldingen was er vrijwel zeker sprake van een delier (tabel). Indien een vergelijking wordt gemaakt met de meldingen over andere antibiotica in dezelfde periode, blijkt bij het gebruik van claritromycine het percentage psychiatrische bijwerkingen het hoogst te zijn.

Een delirium wordt gekenmerkt door verstoring van het bewustzijn en van de cognitieve functies, die in een kortdurende periode, van uren tot dagen, ontstaat. Wat zou de verklaring kunnen zijn voor het optreden van een delier bij gebruik van claritromycine? Het is bekend dat claritromycine, een lipofiel medicijn, tijdens een meningo-encefalitis een relevante intracerebrale concentratie kan bereiken. Om die reden wordt het in combinatie met pyrimethamine met succes toegepast bij de behandeling van cerebrale toxoplasmose.¹¹ Het is niet bekend of claritromycine ook bij personen zonder meningo-encefalitis in hersenweefsel penetreert. Nu er diverse patiënten beschreven zijn die waarschijnlijk een delier kregen op basis van het gebruik van claritromycine en bij wie hernieuwde blootstelling opnieuw tot een delier leidde, achten wij een causaal verband aannemelijk. Tot op heden is er geen literatuur beschikbaar waarin de pathofysiologie van een eventuele interactie van claritromycine met centrale neurotransmitters wordt opgehelderd.

CONCLUSIE

De zogenaamde IB-tekst van claritromycine waarschuwt voor psychiatrische verschijnselen, waarbij vermeld wordt dat een oorzakelijk verband niet is aangetoond. Een delier wordt overigens in deze tekst niet als zodanig genoemd. In de literatuur zijn al meerdere casussen beschreven waarin een causaal verband tussen het gebruik van claritromycine en het ontstaan van een delier aannemelijk lijkt. De in dit artikel beschreven casussen in combinatie met de beschreven andere meldingen bij de Stichting Lareb maken een causaal verband nog aannemelijker.

ABSTRACT

Acute delirium probably evoked by clarithromycin. – Clarithromycin is a relatively new antibiotic with many applications. Its frequent use explains why side-effects previously reported seldom now become clear. Two patients, a man aged 74 and a woman aged 56 years, developed delirium after treatment with clarithromycin as part of eradication treatment of *Helicobacter*

pylori, presumably as a result of an idiosyncratic reaction to the clarithromycin. Preclinical and clinical investigations did not reveal side effects on the central nervous system. By now the appearance of a delirium presumably related to the use of clarithromycin has been described in several patients. Furthermore some patients had a positive rechallenge. Finally, 17 reports on psychiatric side effects, of which 7 were delirium, after the use of clarithromycin reached the Netherlands Pharmacovigilance Foundation (Lareb). This combination of facts makes a causal relationship probable.

LITERATUUR

- 1 Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird ALE. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
- 2 Guay DRP, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf* 1993;8:350-64.
- 3 Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J, Doubek J, Kozumplik L, Marsova J. Pantoprazole-based dual and triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1997;44:886-90.
- 4 American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D.C.: APA; 1994.
- 5 Wallace jr RJ, Brown BA, Griffith DE. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:215-21.
- 6 Nightingale SD, Koster FT, Mertz GJ, Loss SD. Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;20:1563-4.
- 7 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;22:595-6.
- 8 Abouesh A, Hobbs WR. Clarithromycin-induced mania [letter]. *Am J Psychiatry* 1998;55:1626.
- 9 Cohen IJ, Weitz R. Psychiatric complications with erythromycin. *Drug Intell Clin Pharm* 1981;15:388.
- 10 Umstead GS, Neumann KH. Erythromycin ototoxicity and acute psychotic reaction in cancer patients with hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1986;146:897-9.
- 11 Fernandez-Martin J, Lepout C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2049-52.

Aanvaard op 12 december 2000

Bladvulling

Gele koorts

Een hofmeester van het U.S. Hospital Corps, J. J. MORAN heeft zich zelf aangeboden om een proef op zich te laten nemen, of muggen ook gele koorts kunnen overbrengen. Hij beschrijft in *the Public Health Journal* op oorspronkelijke wijze de proef, en *the Brit. med. Journal* van 4 Mei geeft 's mans eigen woorden weder. Na 5 dagen geïsoleerd te zijn geweest, om te weten of hij misschien reeds besmet was, werd hij in een 'muggengebouw' aan de muggen overgeleverd. Zeven uitgehongerde muggen deden zich aan zijn bloed te goed; zij luisterden naar den *Culex fasciatus* en bezorgden hem inderdaad een niet al te kwaadaardige gele koorts. Personen, die men met kleeders van gele koortslidders heeft trachten te besmetten, bleven vrij. Hij besluit met den wensch, 'dat zij, die geneigd mochten zijn, te betwijfelen, of muggen gele koorts kunnen overbrengen, het maar eens moeten probeeren'.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45I:1076.)