

Convulsie bij gecombineerd gebruik van levofloxacin en theofylline

Zoeken naar causaliteit bij polyfarmacie

M. van der Molen-Eijgenraam, apotheker, Nederlands

Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

F.C.C. Göbel, huisarts, Aalsmeer

A.M. van der Mooren, apotheker, Apotheek Van der

Mooren, Aalsmeer

W.L. Diemont, internist, Nederlands Bijwerkingen Centrum

Lareb, 's-Hertogenbosch

Van levofloxacin en theofylline is bekend dat ze convulsies kunnen uitlokken. Bovendien beïnvloeden ze elkaars metabolisme. Als bij gelijktijdig gebruik convulsies optreden, ligt de oorzaak dus voor de hand. Of is dat té gemakkelijk geredeneerd?

Patiënten met COPD gebruiken over het algemeen een aantal verschillende luchtwegmedicaties, waaronder bronchusverwijders, corticosteroiden en mucolytica. Een deel van de patiënten gebruikt daarnaast theofylline. Verder wordt een deel van de COPD-patiënten regelmatig met antibiotica behandeld vanwege luchtweginfecties. Indien de patiënt naast COPD nog andere aandoeningen heeft die medicamenteus behandeld worden, is al snel sprake van polyfarmacie, met alle risico's van dien met betrekking tot ongewenste interacties.

In het onderstaande wordt een patiënt beschreven bij wie convulsies ontstaan die vermoedelijk zijn veroorzaakt door de gebruikte medicatie. In een zoektocht naar een oorzakelijk verband, zal worden geprobeerd een wirwar van elkaar onderling beïnvloedende factoren te ontrafelen.

Casus

Een 71-jarige vrouw is bekend met ernstige COPD en cardiovasculair lijden. In de afgelopen maanden is zij enkele malen in het ziekenhuis opgenomen geweest vanwege exacerbatie van COPD bij pneumonie. Zij gebruikt een scala aan geneesmiddelen voor deze aandoeningen, waaronder oraal acetylcysteïne en theofylline, af en toe een stootkuur prednison en per inhalatie acetylcysteïne, fluticason, salbutamol en ipratropium voor de luchtwegklachten. Verder diltiazem, carbasalaatcalcium 100 mg en isosorbidedinitraat retard vanwege de cardiovasculaire aandoeningen. Vanwege toegenomen hoestklachten wordt onder verdenking van een luchtweginfectie gestart met levofloxacin (tweemaal daags 500 mg). Op de vierde dag van de kuur krijgt de patiënt 's nachts opeenvolgende convulsies, gevolgd door een postictaal coma. De convulsies worden door de huisarts gecoupeerd met diazepam per rectiole. Enkele uren later is zij weer wat aanspreekbaar.

Naar aanleiding van deze gebeurtenis is geen nader onderzoek verricht in de vorm van bijvoorbeeld een EEG. Zij heeft geen voorgeschiedenis van epilepsie. De huisarts meldt aan Lareb een epileptische aanval in vermoedelijke samenhang met levofloxacin. Uit de medicatiegegevens van de afgelopen maanden, verkregen via de apotheek, blijkt dat mevrouw frequent antibiotica kreeg toegediend, waaronder claritromycine, azitromycine en een keer eerder levofloxacin.

Gelegenheidsinsulten

Aanvallen die uitsluitend onder provocerende omstandigheden optreden bij niet-epileptische patiënten noemt men gelegenheidsinsulten. Provocerende factoren kunnen zijn: koorts, infectie, slaapdeprivatie, hypoglykemie, hypoxie, hevige stress, alcohol- en medicatieonthouding. Circa 5% van de bevolking krijgt eens in zijn leven een convulsie. Hiertoe worden dan ook de koortsconvulsies op de kinderleeftijd gerekend [1, 2].

Uit de hier boven beschreven casus blijkt dat de patiënt naast het geneesmiddelengebruik mogelijk ook is blootgesteld aan enkele provocerende factoren voor een gelegenheidsconvulsie, waaronder de onderliggende infectie en de hypoxie.

Levofloxacin en convulsies

Van chinolonen is bekend dat ze als bijwerking convulsies kunnen uitlokken [3]. Hieraan heeft Lareb onlangs nog aandacht besteed in het *Geneesmiddelenbulletin* [4]. Het mogelijke mechanisme waardoor chinolonen convulsies kunnen uitlokken, is via remming van de binding van gamma-aminoboterzuur aan de gamma-aminoboterzurreceptor. In de literatuur zijn ook enkele *case reports* beschreven van convulsies bij gebruik van de chinolon levofloxacin [5].

Convulsies zijn in de officiële productinformatie van levofloxacin beschreven als een zelden optredende

Overdosering van levofloxacin uit zich in symptomen van het centraal zenuwstelsel, waaronder convulsies

bijwerking [6]. Hierbij wordt een incidentie weergegeven van 0,01-0,1%. Op basis hiervan is gebruik van levofloxacin gecontraïndiceerd bij patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis. Overdosering van levofloxacin uit zich volgens deze officiële productinformatie in eerste instantie in symptomen van het centraal zenuwstelsel zoals bewustzijnsstoornissen en convulsies.

De dosering levofloxacin die deze patiënt gebruikt, is de maximaal aanbevolen dosering bij personen met een normale tot licht gestoorde nierfunctie (creatinineklaring >50 ml/min). Indien sprake zou zijn van een

ernstiger gestoorde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) is tweemaal daags 500 mg een te hoge dosering en zou op basis van cumulatie geleidelijk een overdosering kunnen ontstaan. De creatinineklaring (als maat voor de nierfunctie) van deze patiënt is volgens berekening met de formule van Cockcroft 59,6 ml/min (normaalwaarden: 70-150 ml/min) [7]. Deze waarde ligt dicht bij de grens van 50 ml/min, waardoor niet kan worden uitgesloten dat voorafgaand aan de convulsies sprake was van een verhoogde levofloxacinespiegel.

Theofylline en convulsies

De patiënt gebruikt chronisch theofylline (Theolair Retard) in een dosering van tweemaal daags 250 mg. Van theofylline is bekend dat het convulsies kan uitlokken [8, 9]. Dit is afhankelijk van de plasmaspiegel en treedt op bij theofyllinespiegels van 30-40 mg/l. Bij spiegels hoger dan 40 mg/l kan een coma optreden. Deze toxische verschijnselen kunnen worden versterkt door hypoxie [10].

De therapeutisch streefspiegels van theofylline liggen tussen 8-20 mg/l. Theofylline heeft derhalve een geringe therapeutische breedte, waardoor een geringe remming van de afbraak snel kan leiden tot toxische spiegels. De afbraak verloopt voornamelijk via de lever en met name via het iso-enzym van cytochroom P450 CYP1A2 en in mindere mate via andere iso-enzymen zoals CYP2E1 en CYP3E3.

Factoren die de afbraak van theofylline kunnen remmen, zijn gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers zoals sommige chinolonen, leverfunctiestoornis, hartfalen, ernstige bronchusobstructie, acute virale infecties en andere aandoeningen met koorts en hoge leeftijd [11, 12]. Daarnaast is beschreven dat ook diltiazem het metabolisme van theofylline kan remmen door remming van niet-gespecificeerde leverenzymen. Daarbij worden dalingen van de theofyllineklaring beschreven van circa 20% [13, 14].

Bij deze patiënt is op het moment van het optreden van de convulsie een aantal factoren aanwezig die door remming van de afbraak een toxische spiegel kunnen veroorzaken. De hoge leeftijd en het gebruik van diltiazem zijn factoren die al langere tijd een rol spelen. Tijdens de beschreven ziekteperiode komen daarbij het gebruik van levofloxacin, de ernstige bronchusobstructie en de koorts. Tijdens de ziekteperiode zijn geen theofyllinespiegels gemeten; enkele weken later bedroeg de theofyllinespiegel 4,2 mg/l. Met deze spiegelbepaling kan echter geen uitspraak worden gedaan over de theofyllinespiegel voorafgaand aan het optreden van de convulsies.

Combinatie levofloxacin en theofylline

Van gecombineerd gebruik van fluorchinolonen en theofylline is bekend dat het de kans op convulsies verhoogd [15-17]. Enerzijds wordt dit veroorzaakt door de eerder beschreven farmacokinetische interactie. Anderzijds is ook sprake van een farmacodynamische interactie omdat beide stoffen convulsiedrempelverlagend werken.

Kernpunten

- Het nagaan van de causaliteit van een bijwerking is een complex proces, waarbij ook de comediatie en de gezondheidstoestand van de patiënt een belangrijke rol spelen.
- Bij ouderen die veel verschillende geneesmiddelen gebruiken, is extra waakzaamheid geboden voor risicofactoren, nierfunctiedaling en geneesmiddeleninteracties.
- Het controleren van plasmaspiegels bij gebruik van theofylline kan ook bij chronisch gebruik van grote waarde zijn.

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde *cross-over*-studie bij zestien gezonde mannen kon geen farmacokinetische interactie worden aangetoond bij gecombineerde eenmalige toediening van oraal levofloxacin en theofylline per injectie [18]. Daarnaast is echter een casus gepubliceerd waaruit blijkt dat levofloxacin mogelijk de klaring van theofylline kan verminderen [19]. Levofloxacin is de *l*-isomeer van ofloxacin. Van ofloxacin is in een studie aangetoond, dat gecombineerd gebruik van ofloxacin en theofylline door vijftien mannelijke vrijwilligers gedurende vier achtereenvolgende dagen de theofyllineklaring significant deed dalen met gemiddeld ruim 12%. De theofyllinespiegel steeg daarbij met gemiddeld ongeveer 10% [20].

Hoewel bij de combinatie levofloxacin + theofylline de farmacodynamische interactie duidelijk op de voorgrond staat, kan niet worden uitgesloten dat er daarnaast nog sprake is van een geringe farmacokinetische interactie op basis van CYP1A2-remming door levofloxacin.

De zoektocht naar causaliteit

Lareb ontving een melding waarin het optreden van convulsies werd gerelateerd aan het gebruik van levofloxacin. Gezien de tijdsrelatie en de hoge dosering levofloxacin bij een gecompromitteerde nierfunctie leek inderdaad sprake te zijn van een causaal verband

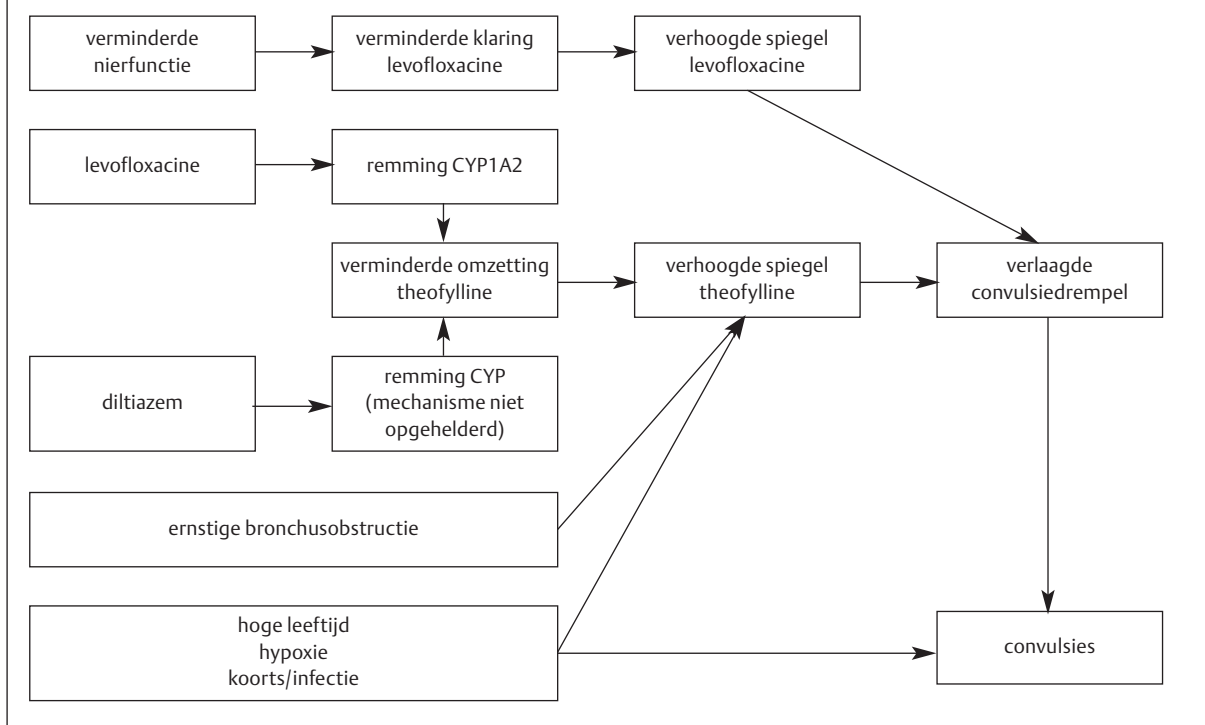
Overdosering van levofloxacin uit zich in symptomen van het centraal zenuwstelsel, waaronder convulsies

tussen het gebruik van levofloxacin en het optreden van convulsies. Deze associatie wordt ondersteund door gegevens uit de literatuur.

Wanneer de casus echter nauwkeuriger wordt bekeken, blijkt de causaliteit minder duidelijk te zijn dan op het eerste gezicht het geval leek. Zo maakt de convulsiedrempelverlagende theofylline deel uit van de comediatie en is sprake van factoren die de afbraak van theofylline remmen (levofloxacin, diltiazem, hoge leeftijd, hypoxie en koorts). De hierdoor hogere theofyllinespiegel kan zelf of in een farmacodynamische interactie met levofloxacin convulsies veroorzaken, waarbij de aanwezigheid van koorts en hypoxie faciliterend kan hebben gewerkt (figuur 1). →

Figuur 1

SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN FACTOREN DIE MOGELIJK HEBBEN BIJGEDRAGEN AAN HET ONTSTAAN VAN DE CONVULSIE



De moraal van het verhaal

Bovenstaande casus leert ons dat bijwerkingen zich kunnen voordoen vanuit een zeer complexe wisselwerking tussen geneesmiddelen onderling. Hierbij kan zowel sprake zijn van farmacokinetische interacties als van farmacodynamische interacties. Daarnaast bestaat er een wisselwerking tussen de geneesmiddeleffecten en de toestand van de patiënt (nierfunctie, leeftijd, ziekteaspecten). Ten slotte kan de gezondheidstoestand van de patiënt op zich een rol spelen bij het ontstaan van een convulsie. Bij de beoordeling van de causaliteit kan dan ook niet één enkele oorzaak worden aangewezen voor het optreden van de convulsie.

Zo leidt de combinatie polymorbiditeit en polyfarmacie tot bijwerkingen met polycausaliteit ●

LITERATUUR

- Oosterhuis HJGH, Verlooy JSA. Ziekten van het zenuwstelsel. In: Eyskens E, Feenstra L, Meinders AE, et al, red. Codex Medicus. 11de ed. Arnhem: Elsevier; 2001. p. 849-51.
- Schmidt D, Shorvon S. The epilepsies. In: Brand T, et al, red. Neurological disorders. Course and treatment. 1ste ed. San Diego: Academic Press; 1996. p. 159-81.
- Lode H. Potential interactions of the extended-spectrum fluoroquinolones with the CNS. Drug Saf. 1999;21(2):123-35.
- Convulsies bij gebruik van ciprofloxacin en andere fluorochinolonen. Geneesmiddelenbulletin. 1999;33:61-5.
- Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother. 2001;35(10):1194-8.
- Tavani® (levofloxacin) [Samenvatting van productkenmerken (IB)]. Hoevelaken: Aventis. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>. Geraadpleegd 2003 sept 22.
- Diagnostisch Kompas 2003. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2003. p. 600-2.
- Kato Z, Yasuda K, Shimozawa N, et al. Theophylline-associated status epilepticus resulting in quadriplegia. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;78(3):332.
- Krieger AC, Takeyasu M. Nonconvulsive status epilepticus in theophylline toxicity. J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(1):99-101.

- Theolair retard® (theofylline) [Samenvatting van productkenmerken (IB)]. Zoeterwoude: 3M Pharma. <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>. Geraadpleegd 2003 sept 22.
- Interactions in the elderly. In: Vestal RE, Cusack BJ, Levy RH, et al, red. Metabolic drug interactions. 1e ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 729-42.
- Methylxanthines. In: Birkett DJ, Miners JO, Levy RH, red. Metabolic drug interactions. 1e ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 469-82.
- Ohashi K, Sakamoto K, Sudo T, et al. Effects of diltiazem and cimetidine on theophylline oxidative metabolism. J Clin Pharmacol. 1993;33(12):1233-7.
- Soto J, Sacristan JA, Alsar MJ. Diltiazem treatment impairs theophylline elimination in patients with bronchospastic airway disease. Ther Drug Monit. 1994;16(1):49-52.
- Parent M, LeBel M. Meta-analysis of quinolone-theophylline interactions. Ann Pharmacother. 1991;25:191-4.
- Holden R. Probable fatal interaction between ciprofloxacin and theophylline. BMJ. 1988;297(6659):1339.
- Wijnands WJ, Vree TB. Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline. J Antimicrob. Chemother. 1988;22 suppl C:109-14.
- Gisclon LG, Curtin CR, Fowler CL, et al. Absence of a pharmacokinetic interaction between intravenous theophylline and orally administered levofloxacin. J Clin Pharmacol. 1997;37(8):744-50.
- Nakamura H, Ohtsuka T, Enomoto H, et al. Effect of levofloxacin on theophylline clearance during theophylline and clarithromycin combination therapy. Ann Pharmacother. 2001;35(6):691-3.
- Gregoire SL, Grasela TH jr, Freer JP, et al. Inhibition of theophylline clearance by coadministered ofloxacin without alteration of theophylline effects. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(3):375-8.

Correspondentie kan worden gericht aan
mevr. drs. M. van der Molen-Eijgenraam,
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,
Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch,
e-mail m.vandermolen@lareb.nl.