

TORSADES DE POINTES EN MACROLIDEN

Onder de macroliden zijn vooral erythromycine (vooral i.v.) en, in mindere mate, clarithromycine geassocieerd met een verhoogd risico van “torsades de pointes”. Deze middelen kunnen op zichzelf het QT-interval verlengen, maar kunnen ook door inhibitie van het CYP3A4, de plasmaspiegels verhogen van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (b.v. cisapride*, pimozide, disopyramide). Het recent gecommercialiseerde macrolide telithromycine (KETEK) lijkt dit ook te doen. In de bijsluiters van de specialiteiten op basis van erythromycine, clarithromycine en telithromycine wordt dit risico vermeld, en voor de specialiteiten op basis van erythromycine voor intraveneuze toediening wordt benadrukt dat bij pasgeborenen die gedurende meerdere dagen hoge doses hadden toegediend gekregen, ernstige hartritme-stoornissen met fatale afloop zijn gerapporteerd.

In *Clinical Infectious Diseases* [35, 197-200 (2002)] verscheen een verslag van de spontane meldingen in de Verenigde Staten van “torsades de pointes” geassocieerd met een macrolide. Daaruit blijkt dat in vele gevallen sprake was van één of meerdere van de bekende risicofactoren voor het optreden van “torsades de pointes”, zoals hypokaliëmie, gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (b.v. neuroleptica, anti-aritmica, ketanserine) en gelijktijdig gebruik van een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen en waarvan daarenboven het metabolisme door erythromycine en clarithromycine kan worden geïnhibeerd (in het bijzonder cisapride*, terfenadine** en astemizol**). Het Gecommentarieerd Geneesmiddelrepertorium (editie 2003, blz. 73-74) geeft meer details over de risicofactoren.

Hierboven in de tekst gaat het over inhibitie van het metabolisme van sommige geneesmiddelen door erythromycine, clarithromycine en telithromycine. Daarenboven kunnen de plasmaspiegels van erythromycine stijgen – met dus verhoogd risico van optreden van “torsades de pointes” – wanneer het wordt gecombineerd met stoffen die zijn metabolisme kunnen inhiberen, b.v. pompelmoessap, ciclosporine, protease-inhibitoren, ketoconazol of itraconazol. Over de geneesmiddelen die eventueel de plasmaconcentraties van clarithromycine en telithromycine zouden verhogen, zijn weinig gegevens beschikbaar. Wel heeft men gezien dat indinavir de plasmaconcentraties van clarithromycine, en mogelijk ook van telithromycine kan verhogen.

* Omwille van het risico van “torsades de pointes” werd in de Europese Unie cisapride aan bepaalde voorwaarden inzake voorschrijven en afleveren onderworpen (zie Folia februari 2003).

** Omwille van het risico van “torsades de pointes” werden in België terfenadine en astemizol teruggetrokken van de markt.