

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2022

Geneesmiddelenbewaking

Ongewenste effecten van chinolonen: stand van zaken

Inleiding

Chinolonen zijn de meest recente groep binnen de antibiotica. Ze hebben een breed werkingsspectrum en zijn daardoor uitermate nuttig bij sommige ernstige infecties. Omdat ze een oraal alternatief kunnen zijn voor intraveneuze antibiotica wordt vaak aangedrongen om hun gebruik bij weinig gevaarlijke infecties te beperken en zo de groeiende resistentie tegen te gaan.

Een andere reden tot beperkt gebruik is het optreden van potentieel ernstige ongewenste effecten. In een recent artikel geeft *Australian Prescriber*¹ een overzicht van de beschikbare gegevens over de belangrijkste **ongewenste effecten** van chinolonen. De tekst hieronder is gebaseerd op *Australian Prescriber*, en, waar relevant, aangevuld met informatie uit het Repertorium of vroegere Folia-artikels en de SKP's².

Peesaandoeningen

Van chinolonen is bekend dat ze peesaandoeningen (tendinopathieën) kunnen veroorzaken. Het risico van **tendinitis** en **peesruptuur (vooral ter hoogte van de achillespees)** ligt 2 tot 4 maal hoger bij patiënten die behandeld worden met chinolonen, tegenover patiënten die geen chinolonen nemen. De incidentie wordt geschat op 2% bij personen ouder dan 65 jaar (tegenover een achtergrondincidentie van 0,9% in de algemene bevolking).

De peesaandoening treedt gewoonlijk op binnen de maand na het starten van de behandeling en is vaak acuut (plotselinge hevige pijn). De peesklachten kunnen optreden binnen de eerste 48 uur na start van het chinolon, maar ze kunnen ook optreden tot meerdere maanden na stopzetten van de behandeling. Bij het vermoeden van een peesaandoening moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

In 90% van de gevallen herstelt de patiënt spontaan binnen een maand na het stoppen van de behandeling; bij de overige patiënten ziet men soms langdurige gevolgen (pijn, verminderde mobiliteit).

De belangrijkste risicofactoren zijn hoge leeftijd en gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (risico tot 14 maal verhoogd volgens de studies). Het onderliggend mechanisme van deze peesklachten is nog onduidelijk.

Aneurysma en aortadissectie

Sommige studies wijzen op een verhoogd risico van **aorta-afwijkingen (aneurysma en dissectie)**. De gegevens uit de verschillende studies zijn echter niet eenduidig, waarbij men rekening moet houden met versturende variabelen (*confounding factors*).

Het risico van **hartkleplijden (en de risicofactoren)** werden op vraag van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) toegevoegd aan de SKP's van chinolonen [zie Folia november 2020]. Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik-, borst- of rugpijn onmiddellijk een arts moeten raadplegen op een spoedgevallendienst.

Volgens de SKP, zijn de **risicofactoren**:

- risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie: bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of EhlersDanlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis;
- risicofactoren voor aorta-aneurysma en aortadissectie: bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis [ziekte van Horton], bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom;
- risicofactoren voor hartklepregurgitatie/-incompetentie: bijvoorbeeld infectieuze endocarditis;
- het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroïden.

Perifere neuropathie

Heel wat observationele studies suggereren dat chinolonen het risico van **perifere neuropathie** verhogen. Het risico blijft echter zeer gering.

De risicofactoren zijn: hoog BMI, amyloidose, alcoholmisbruik, herpes zoster en syndroom van Sjögren.

Het mechanisme is niet bekend.

Bij optreden van symptomen van neuropathie (bv. pijn, branderig gevoel, tintelingen, zwaktegevoel) moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt, omdat de neuropathie bij voortgezet gebruik irreversibel kan worden. Volgens het standaardwerk "Martindale" zijn irreversibele gevallen van paresthesiën en neuropathie gerapporteerd.

QT-verlenging en hartritmestoornissen

Het absolute risico van **torsades de pointes** met chinolonen is klein (ongeveer 160 bijkomende ernstige ritmestoornissen per 1 000 000 antibioticabehandelingen), maar **dit risico neemt toe** bij hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en gelijktijdig gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen [zie Repertorium Inl 6.2.2. in verband met de risicofactoren voor QT-verlenging]. Het risico is vooral aanwezig met ciprofloxacin, levofloxacin en moxifloxacin.

Gastro-intestinale stoornissen

"Banale" gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree en smaakstoornissen komen zeer vaak voor met chinolonen (incidentie tot 20%). Er is ook een risico op **infectie met *Clostridium difficile*** [zie ook Folia mei 2017 over diarree van medicamenteuze oorsprong] en op **leveraandoeningen** (verhoogde transaminasen en zeer zelden ernstige hepatotoxiciteit met acuut leverfalen).

Hyperglykemie of hypoglykemie

Sommige observationele studies suggereren een verhoogd risico van hyperglykemie en van hypoglykemie met chinolonen. Dit is echter een zeldzame bijwerking. In de Folia van oktober 2018 meldden we reeds het volgende: "Gevalen van hypoglykemie, maar ook van hyperglykemie, zijn inderdaad zeer zelden beschreven met de verschillende chinolonen, zowel bij diabetici als bij niet-diabetici (geschatte incidentie gaande van 0,1% tot minder dan 0,01%). Hypoglykemie werd vooral beschreven bij oudere patiënten, bij diabetici behandeld met hypoglykemiërende middelen en bij patiënten met verminderde nierfunctie."

Neuro-psychiatrische ongewenste effecten

Neuro-psychiatrische ongewenste effecten (agitatie, tremor, hallucinaties, psychose, convulsies) werden gemeld met chinolonen. Volgens de SKP's treden deze reacties zelden tot zeer zelden op, en kunnen psychiatrische reacties reeds na een eerste toediening optreden. De psychotische en depressieve reacties kunnen in zeer zeldzame gevallen zelfmoordgedachten of -gedragingen uitlokken.

Addendum (februari 2023): In een grootschalig Amerikaans retrospectief onderzoek was de opstart van een chinolone niet geassocieerd met een verhoogd risico van ziekenhuisopname of bezoek aan de spoedafdeling wegens suïcidaliteit, dit in vergelijking met het opstarten van azitromycine of co-trimoxazol³.

Netvliesloslating (niet bevestigd)

In een Canadees onderzoek werd een verhoogd risico op netvliesloslating gemeld bij patiënten onder chinolonen, maar dit risico werd niet bevestigd in recentere studies en meta-analyses.

Besluit

Hoewel ze zeldzaam zijn, is het belangrijk rekening te houden met de potentieel ernstige ongewenste effecten van chinolonen: peesaandoeningen, aorta-afwijkingen, neuropathie, ritmestoornissen, hypoglykemie of hyperglykemie. De auteurs van het artikel in *Australian Prescriber* raden aan **alert te zijn voor de ongewenste effecten van chinolonen** en de **behandeling onmiddellijk stop te zetten** bij het optreden van symptomen die er kunnen op wijzen: bijvoorbeeld bij pijn ter hoogte van de pezen, of buik-, borst- of rugpijn (wat kan wijzen op aorta-afwijkingen).

Commentaar van het BCFI

De ongewenste effecten van chinolonen **bevestigen het standpunt van het BCFI in de rubriek "Plaatsbepaling" van het Repertorium (hoofdstuk 11.1.5):** "Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken, ook het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dringt hierop aan."

Specifieke bronnen

- 1 Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. Australian Prescriber 2021;44: 161-164 (doi.org/10.18773/ austprescr.2021.035)
- 2 Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's), laatst geraadpleegd op 20/1/22
- 3 Wang J, Gagne J et al. Association between initiation of fluoroquinolones and hospital admission or emergency department visit for suicidality: population based cohort study. BMJ2022;379:e069931 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069931>)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.