

LET OP!

Van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Fluorchinolonen en peesaandoeningen

Fluorchinolonen zijn bactericide breedspectrumantibiotica, die ondanks adviezen ze als 'reserveantibiotica' te beschouwen (*Gebu 1998; 32: 15-21*), toch met enige regelmaat in de eerstelijns worden gebruikt. Door remming van het DNA-topoisomerase beïnvloeden ze de bacteriële DNA-synthese. Sinds de eerste chinolonen halverwege de jaren tachtig op de markt kwamen, zijn verscheidene nieuwe fluorchinolonen gesynthetiseerd. Deze middelen hebben relatief weinig ernstige bijwerkingen. De meest voorkomende klachten zijn maag-darmstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid en overgevoelighedsreacties.¹ Fluorchinolonen worden echter ook geassocieerd met peesontstekingen (tendinitis) en peesrupturen.² In de officiële productinformatieteksten van de fluorchinolonen wordt onder het kopje waarschuwingen geadviseerd om bij de eerste symptomen van een peesontsteking het middel te staken en de betrokken pees te immobiliseren.³ In *Gebu 1994; 28: 49* en *Gebu 2001; 35: 82* is eerder aandacht besteed aan de relatie tussen het gebruik van fluorchinolonen en peesrupturen.

Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn peesaandoeningen in samenhang met fluorchinolonen in de periode 1 januari 1993 tot 1 maart 2004 140-maal gemeld, waarbij in 22 gevallen sprake was van een peesruptuur. De meldingen hadden betrekking op ciprofloxacin (32, waarvan 5 ruptuur), levofloxacin (37 waarvan 3 ruptuur), norfloxacin (28 waarvan 4 ruptuur), pefloxacin, (4, geen ruptuur, niet meer in Nederland in de handel) en ofloxacin (40 waarvan 10 ruptuur). Bij verreweg de meeste meldingen was de achillespees aangedaan, maar ook tendinitis in de arm, knie en schouder werd gemeld. De latentietijd bedroeg meestal minder dan een week, soms traden de klachten echter pas enkele weken na staken op.

Uit onderzoeken die zijn gedaan naar de incidentie van peesaandoeningen, blijkt dat het gebruik van fluorchinolonen het risico van een achillespeesontsteking en een -ruptuur met ongeveer een factor vier verhoogt. Een leeftijd boven 60 jaar en het gebruik van orale corticosteroïden vergroten dit risico aanzienlijk.^{4 5} Zowel de oude als de nieuwere fluorchinolonen zijn geassocieerd met peesaandoeningen, maar het is nog onduidelijk of er verschillen in risico bestaan voor de afzonderlijke stoffen.⁶

Naast het gebruik van fluorchinolonen zijn er verscheidene andere risicofactoren beschreven voor het optreden van een achillespeesruptuur.⁵ Dit zijn onder meer reumatische aandoeningen, de ziekte van Crohn, diabetes mellitus, nierfalen, corticosteroïdegebruik (oraal en inhalatie), hoge leeftijd, grote lichamelijke inspanning en de eerste wandeling van een bedlegerige patiënt. Het risico zou theoretisch ook hoger zijn bij personen die eerder een tendinitis of een peesruptuur hebben gehad.

Het mechanisme waardoor deze bijwerking optreedt, is niet opgehelderd. De hoge affiniteit van fluorchinolonen voor collageen, en het feit dat sommige peesaandoeningen al na een enkele dosis optraden, zijn echter suggestief voor een direct toxisch effect op het collageen. Uit dierexperimenteel onderzoek komt naar voren dat fluorchinolonen mogelijk de aanmaak van proteoglycaan verstoren, waardoor de veerkracht van de pees wordt aangetast. Een andere hypothese is dat fluorchinolonen zich binden aan divalente ionen, zoals magnesium, waardoor de fysiologische processen in de matrix waaruit de pees is opgebouwd, worden verstoord.^{6 7}

Omdat de incidentie van peesontstekingen in samenhang met fluorchinelongebruik relatief laag is (naar schatting 7,7 per 100.000 gebruiksdagen), zullen zorgverleners deze bijwerking in de praktijk slechts weinig tegenkomen. Deze bijwerking kan wel ernstige en blijvende gevolgen hebben. Een niet of laat gediagnosticeerde peesontsteking kan namelijk overgaan in een peesruptuur, met mogelijk blijvend letsel tot gevolg.

Plaatsbepaling

Alhoewel al enkele jaren in de bijsluiterteksten van de verschillende fluorchinolonen wordt gewaarschuwd voor tendinitis en peesrupturen, neemt het aantal meldingen bij Lareb de laatste tijd naar verhouding juist toe. Alertheid van artsen en apothekers op de eerste symptomen van peesklachten in combinatie met fluorchinelongebruik blijft dan ook geboden. Dit geldt in het bijzonder wanneer de patiënt tevens andere risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van een peesaandoening.

1. Informatorium Medicamentorum. 's-Gravenhage: WINAp/KNMP, 2004. **2.** Dekens-Konter JAM, et al. Achillespeestendinitis door pefloxacin en andere fluorochinolon-derivaten. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 528-531. **3.** 1B-teksten fluorchinolonen via: www.cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank. **4.** Linden PD van der, et al. Fluorchinolonen en peesaandoeningen. Pharm Weekbl 2004; 139: 78-81. **5.** Linden PD van der, et al. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. Arch Int Med 2003; 163: 1801-1807. **6.** Linden PD van der, et al. Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. Arthritis Rheum 2001; 45: 235-239. **7.** Harrison's principles of internal medicine. 15 ed. McGraw-Hill.

Lareb

U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en op www.lareb.nl.