

Augustus 2000

Minocycline en interstitiële pneumonie

1. Inleiding

Minocycline (o.a. Minocin[®]) is een bacteriostatisch antibioticum behorend tot de tetracyclinen. Het middel is sinds 1973 in Nederland geregistreerd.

Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van infecties door voor minocycline gevoelige micro-organismen, zoals luchtweginfecties, infecties van huid en weke delen, van het urogenitale stelsel en maagdarmkanaal. Ook wordt het toegepast bij de behandeling van ernstige inflammatoire acne vulgaris. Veel voorkomende bijwerkingen zijn onder andere maagdarmstoornissen, vestibulaire stoornissen en huidafwijkingen. Tot op heden heeft de stichting Lareb vijf meldingen ontvangen van benauwdheidsklachten tijdens het gebruik van minocycline, waarvan er twee nader besproken worden. De overige drie meldingen worden vermeld in een tabel.

2. Meldingen

Patiënt A betrof een 43 jarige vrouw die per dag 100 mg minocycline gebruikte in verband met een acne rosacea. Tevens gebruikte ze een oestrogeen/medroxy-progesteronpreparaat volgens schema, en metronidazolgel. Vijf dagen na aanvang kreeg patiënt last van kortademigheid, gevoel van koorts en spierpijn. Op een thoraxfoto werden interstitiële afwijkingen in beide ondervelden gevonden. Over de longen werd een normaal ademgeruis gehoord, de percussie was beiderzijds sonoor. De VC bedroeg 94% van de voorspelde waarde, het FEV₁ 85%. Bij laboratoriumonderzoek werd een BSE gevonden van 70 mm, eosinofiele granulocyten $0,9 \times 10^9/l$. Ten tijde van het eerste onderzoek waren de klachten al wat afgenomen. Het gebruik van minocycline werd gestaakt, waarna de klachten in de loop van enkele weken verdwenen en de BSE daalde tot 11 mm; de lichte eosinofilie verdween eveneens.

Patiënt B is een 29 jarige man die minocycline 100 mg per dag gebruikte, eveneens in verband met acne. Er werd voor zover bekend geen comedo's gebruikt. Dertien maanden na aanvang van het gebruik van minocycline werd hij opgenomen met het beeld van een hepatitis en een progressieve dyspneu. Laboratoriumonderzoek liet onder andere de volgende waarde zien: ALAT 523 mmol/l, ASAT 309 mmol/l, AF 156 mmol/l, leukocyten $7,4 \times 10^9/l$. In de diff werden 10% eosinofielen gevonden. Kweken en serologisch onderzoek leverden geen bijzonderheden op. ANA was negatief. Bij een open longbiopt werden diffuse interstitiële afwijkingen gevonden met een verbreding van de septa, oedeem en een leukocytair infiltraat, mogelijk passend bij een interstitiële pneumonie. Na behandeling met prednison verdwenen de klachten in de loop van enkele weken, waarbij ook de biochemisch afwijkingen zich normaliseerden.

Tabel: Patiëntgegevens van de overige Lareb meldingen (C t/m E)

Casus	Patiënt	Geneesmiddel	Comedicatie	Gemelde bijwerking	Latentie-tijd	Bijzonderheden
C	M, 53	Minocycline 100 mg 1dd1 Ivm perifolliculitis van de hoofdhuid	Bethametason-valeraat emulsie	Pijn op de borst, kortademig, koorts	2 wkn	Positieve rechallenge Lab: leukocytose met eosinofilie en neutrofilie. Geen thoraxfoto bekend
D	M, 29	Minocycline 100mg 1dd1 Ivm chronische folliculitis		Urticaria, dyspneu	2 wkn	Volledig herstel
E	V, 33	Minocycline 100mg Ivm folliculitis		Dyspneu, urticaria	1 wkn	BSE 32 mm. Reeds eerder minocycline gebruikt, onbekend of toen ook bijwerkingen optraden

Samenvattend: Bij twee van bovenbeschreven patiënten kon de diagnose met behulp van een thoraxfoto of longbiopt bevestigd worden. De tijd tussen de aanvang van het gebruik en het optreden van de bijwerking ligt bij vier van de vijf patiënten binnen 2 weken. De lange latentietijd bij patiënt B is hier niet mee in overeenstemming.

3. Overige gegevens

Literatuurgegevens

Het optreden van pneumonitis bij gebruik van minocycline is in enkele case reports beschreven. Deze overgevoeligheidsreactie ontstaat na een relatief korte behandelingsduur, variërend van 1 dag tot 6 weken. Eosinofilie werd bij 22 van de 33 patiënten aangetoond.[1-4] Behandeling bestaat uit het staken van het gebruik van de minocycline en het gebruik van corticosteroiden.

Databanken

Bij de WHO databank van het Uppsala Monitoring Centre zijn 8686 meldingen op minocycline ontvangen. Hierop hadden verschillende meldingen betrekking op klachten van de luchtwegen, waaronder 17 maal een pneumonie, 7 maal pneumonitis, 93 dyspneu, 11 maal longinfiltraat en 22 maal een eosinofiele pneumonie. De genoemde associaties waren echter niet disproportioneel vaker in de databank aanwezig.

In de Lareb databank worden dyspneu en pneumonie vaker gemeld in samenhang met minocycline dan met andere geneesmiddelen. De reporting odds ratio bedraagt 2,9 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,2-7,4)

Mechanisme

Bij het ontstaan van een interstitiële pneumonie speelt mogelijk een allergisch mechanisme een rol. Hiervoor pleit onder andere het bestaan van een eosinofilie bij patiënten A en B. Ook de leverfunctiestoornissen bij patiënt B zouden hierdoor verklaard kunnen worden.

4. Beschouwing en conclusie

Meldingen aan de Stichting Lareb en gegevens uit de literatuur lijken erop te wijzen dat tijdens het gebruik van minocycline een interstitiële pneumonie op kan treden.

Referenties

1. Dykhuizen RS, Zaidi AM, Godden DJ, Jegarajah S, Legge JS. Minocycline and pulmonary eosinophilia. *BMJ* 1995;310:1520-1.
2. Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, Azarian R, Braud ML, Lebagry F, Fourme T, de Blay F, Piard F, Camus P. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report on eight patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1633-40.
3. Kloppenburg M, Dijkmans BA, Breedveld FC. Hypersensitivity pneumonitis during minocycline treatment. *Neth J Med* 1994;44:210-3.
4. Hoefnagel JJ, van Leeuwen RL, Mattie H, Bastiaens MT. Bijwerkingen van minocycline in de behandeling van acne vulgaris. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1424-7.

