

# Peesklachten bij gebruik van fluorochinolonen

Linda Härmark

In 2017 kregen ruim 300.000 Nederlanders fluorochinolonen omdat ze een bacteriële infectie hadden. Behandeling met fluorochinolonen kan bij 0,01 tot 0,1% van de patiënten tendinitis en peesrupturen (vooral de achillespees) veroorzaken. Wanneer huisartsen een van deze middelen willen voorschrijven moeten ze daarom rekening houden met de risicofactoren voor het optreden van deze bijwerkingen. Mocht een patiënt last krijgen van tendinitis, dan is het belangrijk om te bedenken dat dit een mogelijke bijwerking van fluorochinolonen is en het geneesmiddel te staken om ernstiger gevolgen, zoals peesrupturen, te voorkomen.



Foto: istock

## CASUS A

Een 76-jarige vrouw heeft een bacteriële infectie, waarvoor haar huisarts haar tweemaal daags 500 mg ciprofloxacin heeft voorgeschreven. Twee dagen nadat ze met ciprofloxacin is begonnen, krijgt ze last van tendinitis en artralgie. Zes dagen later stopt ze met het middel en drie weken daarna begint het herstel. Mevrouw heeft reuma en gebruikt hiervoor prednisolon en leflunomide.

## CASUS B

Een 72-jarige man krijgt de diagnose bacteriële otitis externa en gaat ofloxacin-oordruppels gebruiken. Vier dagen later wordt de behandeling voortgezet met ciprofloxacin, tweemaal daags 750 mg. Twee dagen nadat hij met de ciprofloxacin is begonnen, komt hij bij zijn huisarts met zwelling en pijn in de achillespees. Zijn huisarts denkt aan tendinitis en schrijft de patiënt inlegzolen en fysiotherapie voor. De patiënt maakt de ciprofloxacin-kuur af [totale behandelduur: tien dagen]. Twee maanden later komt de patiënt weer bij zijn huisarts en vertelt dat hij weliswaar minder last heeft van de pijn, maar dat de zwelling er nog steeds is. Een echo van de achillespees laat een ruptuur zien. De huisarts verwijst hem voor verdere behandeling door naar de orthopeed. Ten tijde van de tendinitis en ruptuur gebruikte hij ook metformine, gliclazide, hydrochloorthiazide, pravastatine, perindopril en insuline detemir.

## FLUOROCHINOLONEN EN PEESKLACHTEN

Hoewel tendinitis en rupturen in alle spieren als bijwerking van fluorochinolonen kunnen optreden, betreft het in ongeveer 95% van de gevallen de achillespees (circa de helft van de klachten doet zich bilateraal voor). Tendinitis en rupturen zien we ook in de pezen van de M. quadriceps, M. peroneus brevis en de rotatorenmanchet ('rotatorcuff').<sup>1</sup>

De symptomen zijn meestal acuut van aard en tendinitis

treedt meestal voorafgaand aan een ruptuur op. Bij de helft van de patiënten ontstaat de achillespeesruptuur binnen een week na het starten met deze medicatie.<sup>1</sup> Het risico op tendinitis en rupturen lijkt niet hetzelfde te zijn voor alle fluorochinolonen. Een onderzoek vindt een oddsratio (OR) voor het optreden van deze bijwerkingen van 28,4 (95%-BI 7,0 tot 115,3) voor ofloxacin, gevolgd door norfloxacin (14,2; 95%-BI 1,6 tot 128,6) en ciprofloxacin (3,6; 95%-BI 1,4 tot 9,1).<sup>2</sup> Aangezien levofloxacin de linksdraaiende vorm van ofloxacin is, dat zowel een links- als rechtsdraaiende vorm bevat, is het aannemelijk dat het risico vergelijkbaar is met dat van ofloxacin.<sup>3</sup> Ook lijken een hoge dosis en een lange behandelduur het risico op tendinitis te verhogen.<sup>3</sup>

## MECHANISME

Het is nog niet helemaal duidelijk hoe fluorochinolonen peesklachten veroorzaken en er bestaan meerdere theorieën. Fluorochinolonen zouden direct weefselschade van de pezen kunnen veroorzaken door necrose en apoptose. Een andere theorie is dat de weefselschade indirect ontstaat doordat er stoffen vrijkomen die de pezen kunnen beschadigen, zoals stikstofdioxide en andere van zuurstof afgeleide stoffen. Fluorochinolonen zouden niet alleen (in)directe schade van de pezen kunnen veroorzaken, maar ook de activiteit verhogen van de enzymen die collageen afbreken. Daarnaast is het ook mogelijk dat ze de synthese van collageen verlagen. In beide gevallen leidt dit tot een verminderde aanmaak van collageen, het voornaamste bestanddeel van pezen.<sup>1,3-5</sup>

## RISICOFACTOREN

Uit een aantal onderzoeken blijkt dat een leeftijd boven de zestig jaar samenhangt met een verhoogd risico op tendinopathie. Bij patiënten boven de tachtig is het risico op rupturen nog hoger dan voor patiënten tussen de zestig en 79 jaar.<sup>5</sup> Een andere risicofactor voor het optreden van tendinopathie is het gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, die de celproliferatie en collageenproductie remmen. Gelijktijdig gebruik van fluorochinolonen en glucocorticoiden veroorzaakt daarmee via verschillende mechanismen schade aan pezen. Waarom deze negatieve effecten elkaar versterken is nog niet duidelijk.<sup>1</sup> De meeste onderzoeken richten zich op het systemisch gebruik van corticosteroiden, en niet specifiek op het lokaal gebruik ervan, zodat we dus geen uitspraak kunnen doen over de invloed van deze middelen.<sup>5</sup>

Verder vormt een verminderde nierfunctie een risicofactor voor het ontstaan van peesklachten. Uit een onderzoek bleek dat patiënten met een creatinineklaring onder de 60 ml/min een verhoogd risico op peesklachten hadden.<sup>6</sup> Ook ziekten als reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, jicht, hyperparathyreoïdie, hyperlipidemie, gonorrhoe en syfilis hangen samen met een verhoogd risico op peesklachten bij het gebruik van fluorochinolonen.<sup>1,3-5</sup>

Voor bovenstaande informatie hebben we internationale literatuur geraadpleegd. We hebben geen volledige systematische review van alle beschikbare artikelen over fluorochinolonen en peesklachten gedaan.

## BESCHOUWING

Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot 22 maart 2019 in totaal 309 meldingen van tendinitis en 100 meldingen van peesrupturen bij gebruik van de verschillende fluorochinolonen.<sup>7</sup> Het is niet bekend in hoeverre de patiënten en huisartsen uit beide casussen op de hoogte waren van de risico's op peesklachten en wisten wat ze moesten doen bij het optreden ervan. Duidelijk is wel dat beide patiënten niet direct zijn gestopt met het gebruik van de fluorochinolonen toen de bijwerking optrad. Het is ook niet bekend of de huisarts uit casus B de tendinitis herkende als mogelijke bijwerking van de ciprofloxacin. Omdat de patiënt naar de fysiotherapeut is doorgestuurd, heeft de huisarts deze aandoening waarschijnlijk niet als bijwerking geduid. Daardoor kwam de patiënt later terug met een peesruptuur. De patiënt uit casus A gebruikt naast ciprofloxacin ook prednisolon, wat het risico op peesklachten verhoogt. Uit de casus blijkt niet duidelijk of de arts en apotheker dit risico bewust hebben geaccepteerd, of niet wisten dat de middelen beter niet samen gebruikt kunnen worden. Patiënt A is ook bekend met reuma, wat het risico op peesklachten eveneens verhoogt.

In het najaar van 2018 heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de veiligheid van de fluorochinolonen onder de loep genomen. Na een analyse van de beschikbare meldingen in de Europese Bijwerkingendatabank en de literatuur kwam het EMA met nieuwe aanbevelingen voor het gebruik van fluorochinolonen, voornamelijk vanwege ernstige,

langdurige en mogelijk blijvende schade aan spieren, pezen en het zenuwstelsel.<sup>8</sup>

## HOUD REKENING MET RISICOFACTOREN

Voor u als huisarts is het belangrijk om bij het voorschrijven van een fluorochinolon goed na te gaan of het middel echt geïndiceerd is of dat behandeling met een ander antibioticum mogelijk is. Mocht u toch een fluorochinolon willen voorschrijven, dan is het belangrijk om rekening te houden met contra-indicaties voor het gebruik van deze middelen en mogelijke risicofactoren voor het optreden van peesklachten. Maak patiënten bij het voorschrijven duidelijk dat ze moeten stoppen zodra ze de eerste tekenen zien van een ernstige bijwerking, zoals tendinitis en peesruptuur, spierpijn, spierzwakte, gewrichtspijn, gezwollen gewricht en/of loopstoornissen, en dat ze dan direct met u contact moeten opnemen.<sup>9</sup> ■

## LITERATUUR

1. Kok LM, Bénard MR, Van Arkel ERA. Bilaterale achillespeesruptuur bij gebruik van levofloxacin en glucocorticoiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4192.
2. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003;163:1801-7.
3. Bidell MR, Lodise TP. Fluorochinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmacotherapy* 2016;36:679-93.
4. Godoy-Santos AL, Bruschini H, Cury J, Srougi M, De Cesar-Netto C, Fonseca LF, et al. Fluorochinolones and the risk of achilles tendon disorders: update on a neglected complication. *Urology* 2018;113:20-5.
5. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon injury and fluorochinolone use: a systematic review. *Drug Saf* 2013;36:709-21.
6. Wise BL, Peloquin C, Choi H, et al. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012;125:1228.e23-1228.e28.
7. Lareb database. Geraadpleegd op 24 april 2019.
8. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects. Geraadpleegd op 24 april 2019.
9. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Belangrijke risico-informatie: risico op invaliderende, langdurige en potentieel irreversibele bijwerkingen op de spieren en het zenuwstelsel door systematische en geïnhaleerde fluorochinolonen: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin en ofloxacin. Geraadpleegd op 24 april 2019.

Härmark L. Peesklachten bij gebruik van fluorochinolonen. Huisarts Wet 2019;63:DOI:10.1007/s12445-019-0391-5.  
Bijwerkingencentrum Lareb, 's Hertogenbosch: dr. Linda Härmark, apotheker-epidemioloog, l.harmark@lareb.nl  
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.