

Associaties vinden tussen geneesmiddelen en weinig voorkomende bijwerkingen

Fluorchinolonen en peesaandoeningen

De keus om een bepaald geneesmiddel voor te schrijven moet afhangen van de juiste balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid bij elke patiënt. Dit vereist dat een voorschrijver de gunstige maar ook de schadelijke effecten van dat specifieke geneesmiddel moet kennen.

P.D. van der Linden, *Afdeling Apotheek, Reinier de Graaf Groep, Delft*
 W.S.C.J.M. van der Pol, *Afdeling Apotheek, Reinier de Graaf Groep, Delft*
 H.G.M. Leufkens, *Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht*
 B.H.C. Stricker, *Pharmaco-epidemiologie Unit, Afdeling Epidemiologie & Biostatistiek, Erasmus MC, Rotterdam*

Op het moment van registratie van een geneesmiddel is nog weinig bekend over de effecten van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Na registratie zullen miljoenen mensen het geneesmiddel gebruiken met de mogelijkheid dat minder bekende ernstige bijwerkingen optreden [1]. Het is daarom noodzakelijk dat ook na registratie de observatie van het geneesmiddel bij gebruikers wordt voortgezet. Dit kan door middel van observationeel onderzoek waarbij geautomatiseerde gegevensbestanden (van apotheek, huisartspraktijk, ziekenhuis en dergelijke) als informatiebron kunnen dienen [2].

Fluorchinolonen zijn antibacteriële middelen die – vanwege hun brede spectrum, goede orale absorptie

en relatief weinig ernstige bijwerkingen – in toenemende mate worden gebruikt in de eerste lijn [3]. Sinds hun introductie zijn er *casereports* en *-series* gepubliceerd waarin peesontsteking en zelfs peesruptuur als bijwerking van fluorchinolonen worden beschreven [4]. Er is echter nog weinig bekend over de incidentie van en de risicofactoren voor deze bijwerking.

Doel

Het doel van dit onderzoek is tweeledig:

- het kwantificeren van de relatie tussen het ontstaan van peesaandoeningen en het gebruik van fluorchinolonen en het identificeren van de risicofactoren;
- het beschrijven van de problemen die ontstaan bij het onderzoek naar de incidentie van en de risicofactoren voor zeldzame bijwerkingen.

Methode

Om de relatie tussen het gebruik van fluorchinolonen en het ontstaan van peesaandoeningen te kwantificeren en de risicofactoren te identificeren, is gebruikgemaakt van twee grote gegevensbestanden van huisartspraktijken waarin alle medische en farmaceutische gegevens aanwezig zijn.

In het Integrated Primary Care Information system (IPCI) is een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd. Het IPCI is een gegevensbestand van Nederlandse huisartspraktijken met gegevens van ongeveer 400.000 patiënten. Alle personen die werden behandeld met ofwel fluorchinolonen, amoxicilline, trimethoprim, co-trimoxazol of nitrofurantoïne werden gevolgd vanaf de eerste dag van behandeling tot het optreden van een peesontsteking, het veranderen van praktijk, overlijden of het einde van de onderzoeksperiode.

In de General Practice Research Database (GPRD) is een patiëntencontroleonderzoek uitgevoerd. ➔



Tabel 1

INCIDENTIE VAN EN RELATIEF RISICO OP ACHILLESPEESONTSTEKING EN ANDERE VORMEN VAN PEESONTSTEKINGEN

	Cases	Aantal gebruiksdagen	ID/100.000 dagen	RR (BI95) niet gecorrigeerd	gecorrigeerd
Alle peesontstekingen					
Referentiegeneesmiddel	15	458.484	3,27	1,0 (-)	1,0 (-)
Fluorchinolonen	7	90.435	7,74	2,4 (0,96–5,80)	2,1 †(0,83–5,09)
• ofloxacin	4	18.944	21,11	6,5 (2,14–19,45)	4,9 †(1,57–15,06)
• ciprofloxacine	2	20.487	9,76	3,0 (0,68–13,05)	2,2 †(0,50–9,88)
• norfloxacine	1	51.004	1,96	0,6 (0,08–4,54)	0,6 †(0,08–4,59)
Achillespeesontsteking					
Referentiegeneesmiddel	4	458.237	0,87	1,0 (-)	1,0
Fluorchinolonen	4	90.371	4,43	5,1 (1,27–20,27)	3,7 †(0,93–15,14)
• ofloxacin	3	18.929	15,85	18,2 (4,06–81,12)	10,1 †(2,20–46,04)
• ciprofloxacine	1	20.461	4,89	5,6 (0,63–50,09)	2,8 †(0,30–25,18)
• norfloxacine	0	50.981	–	– (-)	– (-)
Andere peesontstekingen					
Referentiegeneesmiddel	11	458.426	2,40	1,0	–
Fluorchinolonen	3	90.362	3,32	1,4 (0,39–4,96)	1,3 †(0,36–4,71)
• ofloxacin	1	18.886	5,29	2,2 (0,28–17,10)	2,0 †(0,25–16,08)
• ciprofloxacine	1	20.472	4,88	2,0 (0,26–15,77)	1,8 †(0,23–14,41)
• norfloxacine	1	51.004	1,96	0,8 (0,11–6,31)	0,8 †(0,10–6,05)

ID: incidentie; RR: relatief risico; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

†gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden

Tabel 2

RISICO OP ACHILLESPEESRUPTUUR GEASSOCIEERD MET FLUORCHINOLONEN

	Cases (n = 1.367)	Controles (n = 50.000)	RR niet gecorrigeerd	gecorrigeerd	BI95
Fluorchinolonen					
Geen fluorchinolongebruik	1.305	48.981	1,0	1,0 *	Referentie
• huidig gebruik (0-1 maand)	14	100	5,3	4,2 *	(2,3-7,6)
• recent gebruik (2-6 maanden)	24	314	2,9	2,3 *	(1,5-3,5)
• gebruik in het verleden (7-18 maanden)	24	605	1,5	1,3 *	(0,9-2,0)
Stratificatie op leeftijd					
Jonger dan 60 jaar					
• geen fluorchinolonen	1.029	36.373	1,0	1,0 ^	Referentie
• huidig gebruik	–	50	–	–	–
60–79 jaar					
• geen fluorchinolonen	243	10.093	1,0	1,0 ^	Referentie
• huidig gebruik	11	41	11,1	6,4 ^	(3,0-13,7)
80 jaar of ouder					
• geen fluorchinolonen	33	2.515	1,0	1,0 ^	Referentie
• huidig gebruik	3	9	25,4	20,4 ^	(4,6-90,1)

*gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, corticosteroïdegebruik, gewrichtsaandoeningen, dialyse en het ondergaan van een transplantatie

^gecorrigeerd voor geslacht, corticosteroïdegebruik, gewrichtsaandoeningen, dialyse en het ondergaan van een transplantatie

RR: relatief risico; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

De GPRD is een Engels gegevensbestand van huisartspraktijken met gegevens van ongeveer vijf miljoen inwoners. In dit gegevensbestand vergeleken we de historie van alle personen die voor het eerst een achillespeesruptuur hadden met de historie van een controlegroep van 50.000 aselect getrokken personen. Aan deze controlepersonen werd een willekeurige datum als indexdatum toegekend.

Resultaten

Het uit het IPCI afkomstige onderzoekscohort bestaat uit 1841 patiënten die fluorchinolonen gebruikten en 9406 patiënten die een van de andere antibacteriële middelen gebruikten. Het risico op een peesontsteking tijdens fluorchinelongebruik blijkt 7,7 per 100.000 gebruiksdagen te zijn, terwijl het risico op een peesontsteking tijdens het gebruik van een van de controlemiddelen 3,3 per 100.000 gebruiksdagen is. Wanneer rekening wordt gehouden met de invloed van leeftijd, geslacht en gelijktijdig corticosteroïdegebruik, is de kans op een peesontsteking tijdens fluorchinelongebruik tweemaal zo groot als bij de patiënten die een van de controlemiddelen kregen. Dit verschil is echter niet statistisch significant (tabel 1). Wanneer een onderverdeling wordt gemaakt naar type peesontsteking blijkt de kans op een achillespeesontsteking tijdens fluorchinelongebruik bijna viermaal zo groot te zijn, terwijl de kans op een ander type peesontsteking niet verhoogd is (tabel 1). Hoewel de resultaten tonen dat ofloxacin het hoogste risico heeft, verschilt dit risico niet statistisch significant met dat van de andere fluorchinolonen (tabel 1).

In totaal waren er in de GPRD 1367 patiënten met een achillespeesruptuur. Wanneer het fluorchinelongebruik van patiënten met een achillespeesruptuur wordt vergeleken dat van met patiënten zonder een achillespeesruptuur, blijkt de kans op een achillespeesruptuur tijdens het fluorchinelongebruik viermaal zo groot te zijn als bij patiënten die geen fluorchinolonen gebruikten (tabel 2). Leeftijd blijkt het effect sterk te beïnvloeden. Bij patiënten van 60-80 jaar is de kans op het optreden van een achillespeesruptuur tijdens het fluorchinelongebruik zesmaal zo groot en bij patiënten van 80 jaar en ouder zelfs twintigmaal zo groot als bij patiënten die geen fluorchinelonen gebruikten, terwijl geen van de patiënten jonger dan 60 jaar met een achillespeesruptuur een fluorchinelon heeft gebruikt (tabel 2). Van de verschillende fluorchinolonen heeft ofloxacin het hoogste risico, dit risico was echter niet statistisch significant verschillend van de overige fluorchinolonen. Het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden en fluorchinolonen bij patiënten van 60 jaar en ouder verhoogt het relatieve risico op het krijgen van een achillespeesruptuur van 5,3 naar 17,5.

Probleembespreking

Uit bovenstaande onderzoeken blijkt dat fluorchinolonen achillespeesontsteking en -ruptuur kunnen veroorzaken. Vooral wanneer ze bij ouderen met orale corticosteroïden worden gecombineerd. Deze resultaten bevestigen de bevindingen van de *casereports* en *-series* waarin een leeftijd boven 60 jaar en het

gelijktijdige gebruik van corticosteroïden als risicofactoren worden genoemd [4]. Hoewel het risico waarschijnlijk het hoogste is voor ofloxacin, waren

Fluorchinolonen worden in toenemende mate gebruikt in de eerste lijn

wij in deze onderzoeken niet in staat een statistisch significant verschil met de andere fluorchinolonen aan te tonen.

Hoewel fluorchinolonen een grote affiniteit voor het collageen hebben, is het mechanisme waardoor deze bijwerking ontstaat nog niet helemaal duidelijk. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat fluorchinolonen het proteoglycaanabolisme verstoren waardoor de pees kan verzwakken. Een andere hypothese is dat fluorchinolonen een chelaat vormen met magnesium, waardoor de fysiologische interactie tussen cellen en matrix wordt verstoord [4].

Casereports en *-series* hebben een goede signaalfunctie. Ze geven echter geen inzicht in de incidentie van zeldzame bijwerkingen. In klinische trials kunnen geen zeldzame bijwerkingen aangetoond worden vanwege de geringe omvang van de onderzoeken, de korte duur en de selecte populatieproefpersonen. Met behulp van observationeel onderzoek zoals het cohortonderzoek en het patiëntencontroleonderzoek is het wel mogelijk bijwerkingen te kwantificeren. Vervolgonderzoek is echter voornamelijk geschikt wanneer de expositie betrekkelijk zeldzaam is en de uitkomst relatief vaak voorkomt, terwijl het patiëntencontroleonderzoek juist geschikt is voor het bestuderen van associaties met zeldzame bijwerkingen bij vaak voorkomende exposities [5].

Aangezien zowel het fluorchinelongebruik als de frequentie van peesaandoeningen relatief laag is, hebben wij gebruikgemaakt van grote gegevensbestanden afkomstig van geautomatiseerde huisartspraktijken om de relatie tussen het gebruik van fluorchinolonen en het ontstaan van peesaandoeningen te kwantificeren en de risicofactoren te identificeren. Hierbij is gekozen voor gegevens van geautomatiseerde huisartspraktijken omdat deze bestanden zowel het gebruik van geneesmiddelen als de diagnoses bevatten en soms zelfs laboratoriumgegevens. Bovendien zijn er momenteel geen andere gegevensbronnen die voldoende groot zijn

Leeftijd blijkt het effect sterk te beïnvloeden

om deze associatie te onderzoeken. Ondanks de aanzienlijke bronpopulatie van 400.000 patiënten, waren wij in het eerste onderzoek nauwelijks in staat met behulp van een vervolgonderzoek de bijwerking te kwantificeren, laat staan determinanten te identificeren. Daarom hebben wij in het tweede onderzoek gebruikgemaakt van een Engels gegevensbestand van huisartspraktijken met een bronpopulatie van vijf miljoen

patiënten. Maar ook in dit gegevensbestand konden wij geen onderscheid tussen de verschillende fluorchinolonen aantonen. Hieruit blijkt dat voor het kwantificeren van zeldzame bijwerkingen en het bepalen van risicofactoren zeer grote gegevensbestanden nodig zijn. Deze zijn momenteel niet in Europa aanwezig. Misschien dat koppelingen tussen verschillende gegevensbestanden afkomstig uit de eerste lijn en de tweede lijn hier een uitkomst kunnen bieden.

Wat betekenen de resultaten uit deze twee onderzoeken voor de arts en de (ziekenhuis)apotheker in de dagelijkse praktijk? De berekende incidentie is zo laag, dat de meeste zorgverleners deze bijwerking niet tegenkomen. De bijwerking is echter wel zo ernstig dat je hem wilt voorkomen. Peesontstekingen en peesrupturen in het bijzonder zijn namelijk invaliderende aandoeningen. Wanneer een vroege uiting niet de juiste behandeling krijgt, kan de invalidering langdurig zijn met blijvende gevolgen. Artsen zouden daarom een verandering van therapie moeten overwegen bij de

*De berekende incidentie
is zeer laag, maar de bijwerking
is zo ernstig dat je haar wilt voorkomen*

eerste tekenen van een potentiële peesaandoening, vooral wanneer fluorchinolonen bij oudere patiënten met corticosteroiden worden gecombineerd. Deze waarschuwing is nu ook voor de verschillende fluorchinolonen in de bijsluiters opgenomen.

Conclusie

Fluorquinolonen kunnen achillespees-aandoeningen veroorzaken, in het bijzonder bij ouderen die ook orale corticosteroiden gebruiken. Om onderzoek te doen naar zeldzame bijwerkingen zijn zeer grote gegevensbestanden nodig waarin zowel het geneesmiddel als de uitkomst (ziekte) wordt geregistreerd. In Europa zijn deze bestanden momenteel niet aanwezig. Misschien dat koppeling van verschillende gegevensbestanden een uitkomst kan bieden ●

LITERATUUR

- 1 Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281:824-9.
- 2 Strom BL. What is pharmacoepidemiology. In: *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons; 1994.
- 3 Hooper DC. Expanding uses of fluoroquinolones: opportunities and challenges. *Ann Intern Med* 1998;129:908-10.
- 4 Van der Linden P, Puijtenbroek EP, Feenstra J, et al. Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. *Arthritis Rheum* 2001;45:235-9.
- 5 Carson JL, Strom BL, Maislin G. Screening for unknown effects of newly marketed drugs. In: *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons; 1994.

Dit is een voor publicatie aangepaste versie van de registratielezing van P.D. van der Linden.

Correspondentie kan worden gericht aan P.D. van der Linden, Ziekenhuis Bronovo, Postbus 96900, 2509 JH Den Haag.

Oproep

APOTHEKERS MET INTERESSE VOOR GENEESMIDDELENSPREEKUR

Naar aanleiding van recent onderzoek naar het imago van de apotheker blijkt dat er ruimte is voor verbetering. De KNMP wil de apotheker gaan positioneren als geneesmiddelen-specialist. Als studenten van de faculteit Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Utrecht willen wij, in het kader van het Excellent Tracé, onderzoeken welke rol het geneesmiddelen-spreekuur hierbij kan spelen. Wij verzoeken daarom iedereen die ervaringen heeft opgedaan met het geneesmiddelen-spreekuur contact met ons op te nemen (dus iedereen die recent een geneesmiddelen-spreekuur heeft gehad of nog steeds heeft). Wij willen graag uw ervaringen horen. Ook zouden wij graag in contact komen met apothekers die geïnteresseerd zijn in het opstarten van een geneesmiddelen-spreekuur in de nabije toekomst. Reacties kunnen worden gericht aan J.V. Visser, Mahlerstraat 55, 1323 CS Almere, j.v.visser@students.uu.nl

Desiree Burgers



NIEUWE ANTIDIABETICA

Glucokinase-activatoren vormen misschien een nieuwe klasse van antidiabetica bij diabetes type 2 [Scrip 23 juli 2003]. Na het onderzoeken van vele moleculen hebben wetenschappers van fabrikant Roche een stof gevonden, voorlopig genaamd Ro-28-1675, die glucokinase activeert. Glucokinase is een enzym dat de insuline-productie door de alvelesklier verhoogt en dat ervoor zorgt dat de lever meer glucose afbreekt. Ro-28-1675 activeert dit glucoseverlagende enzym door de glucoseaffiniteit en de maximale werkingssnelheid van het enzym te verhogen. Ro-28-1675 is in verschillende diermodellen getest. Het bleek de glucosespiegels te verlagen, het verbeterde de resultaten van de glucosetolerantietest en het verhoogde de opname van glucose door de lever. De werking van het middel lijkt op die van zowel metformine als sulfonyl-ureumderivaten, wanneer zij tegelijkertijd zouden worden ingenomen. Roche hoopt dat een geneesmiddel kan worden ontworpen dat als monotherapie het combinatiegebruik van deze twee geneesmiddelen kan vervangen. De fabrikant verwacht dat de nieuwe stof eind dit jaar in het ziekenhuis getest gaat worden.