

Folia Pharmacotherapeutica november 2020

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Chinolonen en hartkleplijden en aorta-afwijkingen □

In de Folia van oktober 2018 werd gewezen op de mogelijkheid van aorta-afwijkingen (aneurysma en dissectie) bij behandeling met chinolonen. Dit mogelijk risico, vooral voor ouderen, wordt nu reeds vermeld in de SKP.

Recent is er ook een signaal van hartkleplijden gekomen: er zijn een aantal meldingen van hartklepregurgitatie en -insufficiëntie waarvoor een causaal verband minstens “mogelijk” wordt geacht, en in een observationele studie (2019)¹ was het risico van mitralisklep- en aortaklepregurgitatie ongeveer tweemaal hoger bij de patiënten behandeld met een chinolon dan bij de patiënten die amoxicilline of azithromycine namen.

Het hartkleplijden en de aorta-afwijkingen zouden te wijten kunnen zijn aan een aantasting van het collageen door het chinolon (ditzelfde mechanisme zou ook een rol spelen bij het risico op tendinitis).

Het Europese Geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het EMA heeft alle beschikbare gegevens over de chinolonen en risico van aorta-afwijkingen en van hartkleplijden (regurgitatie en insufficiëntie) geëvalueerd. **Het PRAC concludeert dat de waarschuwingen over aorta-afwijkingen moeten worden aangescherpt, en dat moet gewaarschuwd worden voor een mogelijk risico van hartkleplijden.**²

- Een **update van de SKP en de bijsluiter** van geneesmiddelen die een chinolon bevatten voor systemisch gebruik is noodzakelijk.
 - Toevoeging van mogelijk risico op hartklepregurgitatie en -insufficiëntie.
 - Toevoeging van mogelijke risicofactoren die zouden maken dat de plaats van chinolonen in deze gevallen beperkter is: onder andere aanwezigheid van aangeboren hartkleplijden, bepaalde bindweefselaandoeningen, syndroom van Turner, reumatoïde artritis, infectieuze endocarditis, hypertensie, gebruik van corticosteroïden.
 - Noodzaak om de risico-batenverhouding goed te beoordelen voordat de behandeling wordt gestart en andere behandelingsopties te overwegen als bovenstaande risicofactoren aanwezig zijn.
 - Noodzaak om een arts te raadplegen in het geval van symptomen die verband kunnen houden met hartkleplijden: dyspnoe, hartkloppingen, oedeem in de buik of onderste ledematen.
- Er wordt een **brief naar de zorgverleners (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication)** gestuurd.

Het is belangrijk vermoede gevallen van aorta-afwijkingen en hartkleplijden door een chinolon te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Dit kan via eenbijwerkingmelden.be.

Nota

Twee recente observationele studies, op 8 september gepubliceerd in *JAMA Internal Medicine*^{3,4}, kunnen het **signaal van aorta-aneurysma en -dissectie** door chinolonen niet versterken. De ene studie vond geen hogere incidentie van aorta-aneurysma en -dissectie met chinolonen dan met andere antibioticaklassen. De andere studie vond een licht verhoogde incidentie van aorta-aneurysma en -dissectie met chinolonen in vergelijking met azithromycine bij gebruik bij pneumonie, maar niet in vergelijking met co-trimoxazol bij gebruik bij urineweginfecties. Een duidelijk causaal verband blijft volgens de auteur van een bijbehorend editoriaal onbewezen⁵. Door hun recente publicatiedatum werden deze studies niet opgenomen in de evaluatie van het PRAC.

Commentaar van het BCFI

De verscherping van het signaal van aorta-afwijkingen (al blijft het noodzakelijk om dit door meer gegevens te onderbouwen) en het nieuwe signaal van hartkleplijden met de chinolonen, versterken het **standpunt van het BCFI in de rubriek “Plaatsbepaling” van het Repertorium (hoofdstuk 11.1.5): “Omwille**

van de snelle resistentie-ontwikkeling, de soms sterk invaliderende ongewenste effecten [zie Folia december 2018] en het signaal van aorta-afwijkingen en hartklepijden [zie Folia november 2020], is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken. Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica. Bij een restrictieve en strikte indicatiebepaling (volgens BAPCOC) wegen de voordelen van de chinolonen wel op tegenover de risico's."

Specifieke bronnen

1. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S et al. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation, J Am Coll Cardiol 2019;74:1444-50 (DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.035)
2. PRAC-aanbevelingen via https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf. DHPC "Fluorochinoloon-antibiotica voor systemisch gebruik en inhalatie – risico van hartklepregurgitatie of -insufficiëntie" via <https://www.ophaco.org/wp-content/uploads/2020/10/DHPC-fluoroquinolones-NL-02102020-clean.pdf>
3. Dong Y-H, Chang C-H, Wang J-L et al. Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. JAMA Internal Medicine, online op 8 september (doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4192)
4. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. JAMA Internal Medicine, online op 8 september (doi:10.1001/jamainternmed.2020.4199)
5. DeGette RL en Grant RW. Observational Study Design Challenges—The Case of Fluoroquinolones and Aortic Disease. JAMA Internal Medicine, online op 8 september (doi:10.1001/jamainternmed.2020.4191)

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.