

Risico-inschatting antibiotica bij myasthenia gravis

Meeste antibiotica zijn gecontra-indiceerd bij deze spierziekte

PW49 - 08-12-2017 | door Kim van der Elst, Elly van der Kooi, Florence van Hunsel en Eric van Roon

Antibiotica kunnen de symptomen van de spierziekte myasthenia gravis (MG) verergeren. De meeste antibiotica zijn hierdoor gecontra-indiceerd bij deze aandoening. De beste opties zijn: cefalosporinen, rifamycinen, penicillinen, sulfonamiden en linezolid. Dit artikel biedt apothekers een leidraad bij de beoordeling van het risico op verergering van de klachten van MG bij gebruik van antibiotica.

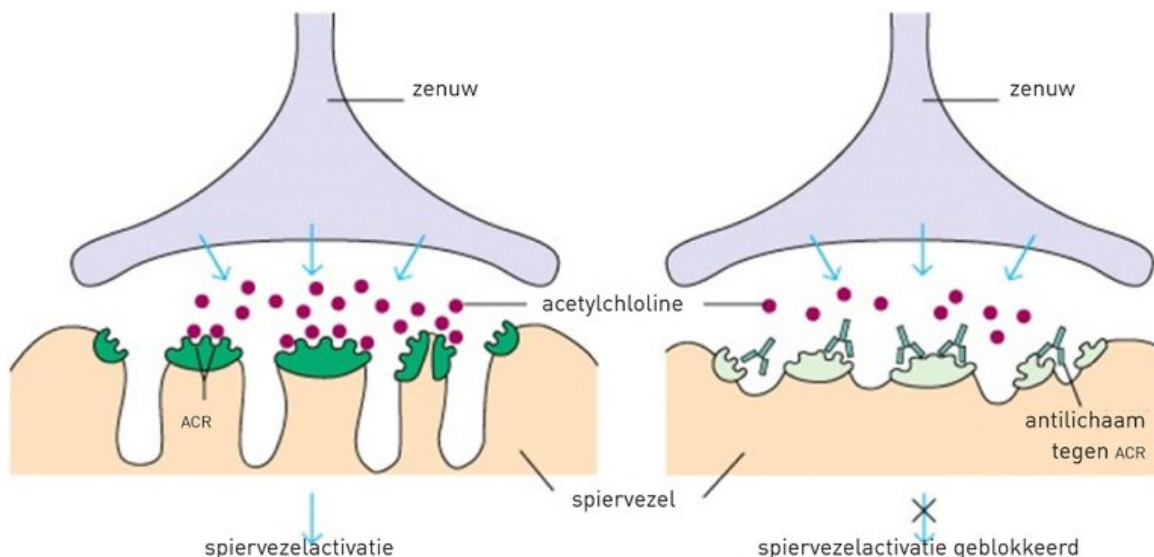
Myasthenia gravis (MG) is een auto-immuungeïnduceerde neuromusculaire aandoening die zich kenmerkt door vermoeidheid van de skeletspieren en een sterk wisselende spierzwakte die in het algemeen in de loop van de jaren toeneemt. MG komt voor bij circa 1 op de 10.000 inwoners in Nederland [1]. De spierzwakte verergert door spier-arbeid, terwijl rust meestal leidt tot herstel. Bij 85% van de patiënten treedt de spierzwakte op in het gehele lichaam, bij 15% beperkt de spierzwakte zich tot de oogspieren (oculaire MG). Bij MG wordt de prikkeloverdracht van de zenuw naar de spier verminderd doordat antilichamen de postsynaptische acetylcholinereceptoren op de spiervezelmembraan blokkeren of vernietigen (zie de figuur) [2,3].

Myasthene crisis

In normale omstandigheden is een overmaat van de acetylcholinereceptoren aanwezig op de motorische eindplaat. Bij MG is het aantal receptoren afgenomen, waardoor geneesmiddelen die de neuromusculaire transmissie verminderen, sneller symptomen van MG veroorzaken, zoals algemene spierzwakte en vermoeidheid van de skeletspieren, dubbel-zien, hangende oogleden, slik- en kauwproblemen en ademhalingsproblemen. In het uiterste geval kan dit leiden tot een myasthene crisis. Hiervan is sprake als MG dusdanig is verslechterd dat beademing noodzakelijk is [2,3].

De medicatiebewaking van de KNMP Kennisbank geeft aan dat antibiotica gecontra-indiceerd zijn bij MG maar geeft geen classificatie van het risico op verergering van de klachten. Omdat behandeling van de infectie echter wel noodzakelijk is, hebben wij – op basis van een literatuuronderzoek in combinatie met het verzamelen van informatie uit bestaande bronnen zoals *Commentaren Medicatiebewaking*, SPC-teksten en meldingen bij Bijwerkingencentrum Lareb – een risicoclassificatie gemaakt voor de verschillende antibioticagroepen.

Literatuuronderzoek in PubMed en Embase leverde 86 Engelstalige artikelen op. De kwaliteit van het bewijsmateriaal om tot een advies te komen voor elk antibioticum is bepaald volgens referentie [5] (zie tabel 1). Gezien het geringe aantal meldingen bij het Lareb (tien, inclusief meldingen via de Marketing Authorization Holder) is tevens naar het aantal meldingen in de WHO-database gekeken.



Tabel 2 geeft het risico op verergering van de klachten bij MG voor de verschillende antibioticagroepen en het bijbehorende bewijsmateriaal weer. Gericht vergelijkend onderzoek naar het gebruik van antibiotica bij deze indicatie ontbreekt logischerwijs. Het aanwezige bewijs betreft veelal *case reports/case series* van enkele decennia geleden. Ook het aantal *case reports* per antibioticagroep is laag. Een gestructureerde bepaling van de causaliteit, bijvoorbeeld volgens de methode van Naranjo [6], tussen de verergering van MG en de blootstelling aan het betreffende antibioticum is in de verschillende publicaties niet gemeld. *Case reports* kunnen tevens niets zeggen over de incidentie van een negatief effect bij antibioticagebruik, omdat de gevallen waarbij een negatief effect niet optreedt niet worden gemeld.

Van een aantal antibiotica zijn geen gevallen van verergering van MG gemeld of beschreven in *case reports*. Deze antibiotica lijken dus veilig maar door de lage incidentie van zowel de aandoening MG als de bijwerking is het niet uit te sluiten dat er daadwerkelijk geen risico bestaat op verergering van de klachten van MG. De afwezigheid van bewijs voor een negatief effect op MG betekent hierdoor niet dat een negatief effect afwezig is.

In tegenstelling tot de KNMP Kennisbank geeft *Commentaren Medicatiebewaking* wel een risico-inschatting weer voor een aantal antibiotica. *Commentaren Medicatiebewaking* schat hierbij het risico op verergering van MG bij de macro-liden als matig in. Wij

hebben deze groep als hoog risico geclassificeerd gezien het aantal case reports en het aantal Lareb/WHO-meldingen waarbij verergering van MG en myasthene crisis is gemeld.

Keuze van antibioticum

Het risico op verergeren van MG is bij de aminoglycosiden, chinolonen en macroliden het meest beschreven. Deze middelen dienen dan ook zoveel mogelijk vermeden te worden bij MG. De penicillinen lijken veilig gebruikt te kunnen worden. Voor deze groep antibiotica zijn alleen enkele *case reports* over ampicilline beschikbaar waarbij MG niet dusdanig verslechterde dat beademing noodzakelijk was. Over de cefalosporinen, rifamycinen en linezolid zijn geen meldingen gedaan; deze lijken veilig. Bij de overige antibioticagroepen uit tabel 2 zijn enkele *case reports* beschikbaar waarbij verergering van MG optrad, vaak in aanwezigheid van andere uitlokkende factoren.

Het merendeel van de antibiotica is gecontra-indiceerd bij patiënten met MG. Behandeling van infecties met antibiotica is echter vaak noodzakelijk. Bij patiënten met MG kan de infectie zelf ook MG-klachten verergeren en deze patiënten zijn vanwege het gebruik van immunosuppressiva vatbaarder voor infecties, die hierdoor ook ernstiger kunnen verlopen.

Het is raadzaam een antibioticum te kiezen dat past bij het type infectie met een zo laag mogelijk risico op het verergeren van MG. De volgende antibiotica zijn op basis van de momenteel beschikbare kennis de beste opties: cefalosporinen, rifamycinen, penicillinen, sulfonamiden en linezolid.

Kim van der Elst is ziekenhuisapotheker in opleiding, ZGT-apotheek, Ziekenhuisgroep Twente. Elly van der Kooi is neuroloog, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden. Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog, Bijwerkingencentrum Lareb. Eric van Roon is ziekenhuisapotheker/-klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden en Departement Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie, Faculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

Infectie zelf is risico MG-crisis

Antibiotica kunnen zowel presynaptisch (door verminderde afgifte van acetylcholine) als postsynaptisch (door blokkade van de acetylcholinereceptor) de neuromusculaire overdracht remmen en symptomen verergeren van de auto-immuungeïnduceerde neuromusculaire aandoening myasthenia gravis (MG) [3,4]. De meeste antibiotica zijn hierdoor gecontra-indiceerd bij MG. Ook de infectie zelf is een risicofactor voor het verergeren van MG en is in 40-70% van de gevallen de oorzaak voor het optreden van een myasthene crisis [3].

Tabel 1. Indeling kwaliteit van bewijs onderzoek [5]

0	Farmacodynamische dierstudies
1	Onvolledig gedocumenteerde <i>case reports</i> (bijvoorbeeld aanwezigheid van andere verklarende factoren)
2	Goed gedocumenteerde <i>case reports</i> of retrospectieve analyses van <i>case series</i>
3	Gecontroleerde onderzoeken bij patiënten of gezonde vrijwilligers met surrogaateindpunten
4	Gecontroleerde onderzoeken bij patiënten of gezonde vrijwilligers met klinisch relevante eindpunten

Tabel 2. Overzicht antibioticagroepen en risico op verergeren klachten van myasthenia gravis

antibioticagroep	impact klachten*	hoeveelheid meldingen†	kwaliteit bewijs [5]	mechanisme	spc-tekst	aantal meldingen Lareb / who database
aminoglycosiden [2-4,7-9,25] (gentamicine, tobramycine, amikacine)	hoog	hoog	2	remmen presynaptisch de calciuminstroom en daarmee de afgifte van acetylcholine in de synaptische spleet, tevens postsynaptische blokkade van acetylcholinereceptor	voorzichtigheid geboden	who: tobramycine 5 (ic025: 0,5)
carbapenems [2-4,8,10] (imipenem, ertapenem, meropenem)	middel	laag	1 (alleen gegevens imipenem)	onbekend	verergering mg imipenem: < 1/10.000	–

cefalosporinen [2-4] (cefazoline, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim)	n.v.t.	geen	-	-	-	-
chinolonen [2-4,7,8,11,12,25] (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin)	hoog	hoog	2	blokken neurotransmissie op de motorische eindplaat (waarschijnlijk door blokkade van de acetylcholinereceptor)	verergering mg ciprofloxacin/moxifloxacin: < 1/10.000 levofloxacin: < 1/1000 norfloxacin: < 1/100 + fda waarschuwing	Lareb: ciprofloxacin 2 norfloxacin 2 who: moxifloxacin 21 (ic ₀₂₅ : 2,1) ciprofloxacin 15 (ic ₀₂₅ : 0,2) levofloxacin 19 (ic ₀₂₅ : 0,8)
glycopeptiden [7,13,14] (vancomycin, teicoplanin)	middel	laag	1 (alleen gegevens vancomycin)	zou de neuromusculaire blokkade van spierverlappers kunnen versterken	-	-
macroliden [2-4,7,8,15-18,25] (azitromycin, claritromycin, erytromycin)	hoog	hoog	2	verminderte afgifte van acetylcholine in de synaptische spleet	verergering mg gemeld	Lareb: azitromycin 2 claritromycin 4 who: claritromycin 8 (ic ₀₂₅ : 0)
penicillinen [2-4,7,8,19,25] (amoxicillin, benzylpenicillin, flucloxacillin, piperacillin)	laag	laag	2 (alleen gegevens ampicillin)	onbekend, in principe geen neuromusculaire blokkerende eigenschappen	-	-
polypeptiden [2,3,7,8,17,20-22,25] (colistin)	hoog	laag	2	verminderte afgifte van acetylcholine uit de presynaptische neuromusculaire overgang en mogelijk verminderte gevoeligheid van de acetylcholinereceptor	contra-indicatie	-
sulfonamiden [2,3,7,25] (cotrimoxazol)	laag	laag	0	verminderte activiteit neuromusculaire overgang	-	-
tetracyclinen [2-4,7,17,23,25] (doxycycline, tetracycline, minocycline, tigecycline)	middel	laag	1	zwak neuromusculair blokkerend effect, mogelijk door remming van de vrijgave van acetylcholine of	doxycycline: oraal: voorzichtigheid geboden; intraveneus: contra-indicatie tetracycline: voorzichtigheid geboden	-

				verminderde gevoeligheid van de acetylcholinereceptor		
overige antibiotica [2-4,7,8,17,24] (clindamycine)	middel	laag	1	zowel pre- als postsynaptisch effect door verminderde afgifte van acetylcholine en verminderde gevoeligheid van de receptor	voorzichtigheid geboden	–

* Impact klachten: hoog indien verergering van myasthenieklachten dusdanig was dat beademing nodig was; middel indien beademing nodig was maar er ook duidelijk andere uitlokkende factoren voor beademing aanwezig waren; laag indien klachten van myasthenie verergerden maar niet in die mate dat beademing nodig was.

† Hoeveelheid meldingen: hoog indien > 3 case reports of meldingen aanwezig bij Lareb/WHO; laag indien ≤ 3 case reports. IC025: ondergrens van het 95%-gelooftwaardigheidsinterval voor de Information Component (IC); MG: myasthenia gravis; SPC: samenvatting van productkenmerken; WHO: Wereldgezondheidsorganisatie.

Literatuur

1. Spierziekten Nederland, <https://www.spierziekten.nl>, geraadpleegd op 14-11-17.
2. Commentaren Medicatiebewaking: CI Myasthenie, geraadpleegd op 24-10-17.
3. KNMP Kennisbank: CI Myasthenie, geraadpleegd op 24-10-17.
4. Van Berkel MA, Twilla JD, England BS. Emergency department management of a myasthenia gravis patient with community-acquired pneumonia: does initial antibiotic choice lead to cure or crisis? *J Emerg Med.* 2016;50(2):281-5.
5. van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, Langendijk PN, Kwee-Zuiderwijk WJ, Smits P, Brouwers JR. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf.* 2005;28(12):1131-9.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
7. Mehrizi M, Fontem RF, Gearhart TR, Pascuzzi RM. Medications and Myasthenia Gravis (A Reference for Health Care Professionals). Myasthenia Gravis Foundation of America, August, 2012. <http://www.myasthenia.org>, geraadpleegd op 8-11-17.
8. Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy.* 1997;17(6):1220-32.
9. Harnett MT, Chen W, Smith SM. Calcium-sensing receptor: a high-affinity presynaptic target for aminoglycoside-induced weakness. *Neuropharmacology.* 2009;57:502-5.
10. O'Riordan J, Javed M, Doherty C, Hutchinson M. Worsening of myasthenia gravis on treatment with imipened/cilastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(3):383.
11. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf.* 2011;34(10):839-47.
12. García Vaquero C, Miralles A. Levofloxacin-induced myasthenic crisis. *J Emerg Med.* 2013;45(2):260-1. Albrecht RF, Lanier WL. Potentiation of succinylcholine-induced phase II block by vancomycin. *Anesth Analg.* 1993;77:1300-1302.
13. Huang KC, Heise A, Shrader AK, et al. Vancomycin enhances the neuromuscular blockade of vecuronium. *Anesth Analg.* 1990;71:194-196.
14. Cadisch R, Streit E, Hartmann K. Exacerbation of pseudoparalytic myasthenia gravis following azithromycin (Zithromax). *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126:388-310.
15. Absher JR, Bale JF. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *J Pediatr.* 1991;119:155-6.
16. May EF, Calvert PC. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *Ann Neurol.* 1990;28(4):577-9.
17. Pijpers E, van Rijswijk RE, Takx-Köhlen B, Schrey G. A clarithromycin-induced myasthenic syndrome. *Clin Infect Dis.* 1996;22:175-6.
18. Argov Z, Brenner T, Abramsky O. Ampicillin may aggravate clinical and experimental myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 1986;43:255-256.
19. Decker DA, Fincham RW. Respiratory arrest in myasthenia gravis with colistimatehate therapy. *Arch Neurol.* 1971;25:141-144.20.
20. Gold GN, Richardson AP. An unusual case of neuromuscular blockade seen with therapeutic blood levels of colistin methanesulfonate. *Am J Med.* 1966;41:316-321.
21. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 399-408.
22. Adams SL, Mathews J, Grammer LC. Drugs that may exacerbate myasthenia gravis. *Ann Emerg Med.* 1984;13:532-538.
23. Fogdall RP, Miller RD. Prolongation of a pancuroneum induced neuromuscular blockade by clindamycin. *Anesthesiology.* 1974;41:407-408.
24. <https://www.lareb.nl>, geraadpleegd op 8-11-17.