

Diabetes mellitus – chinolonen

7101

Datum literatuursearch: 14 augustus 2018

CONCLUSIE

Niet bewaken; het is niet duidelijk of er sprake is van een causaal verband, een infectie an sich kan ontregeling geven van de glucosespiegel. De literatuur beperkt zich vooral tot case-reports waarin vooral hypoglykemie is waargenomen na gebruik van een chinolon. In twee cohortstudies is meer dysglykemie waargenomen bij het gebruik van een chinolon door diabetici t.o.v. non-diabetici of macrolide gebruik.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Er zijn geen andere studies gevonden die voldoen aan de PICO dan case-reports.
- Het mechanisme waarmee chinolonen kunnen leiden tot hypo- of hyperglykemie is niet opgehelderd. Hypoglykemie ontstaat mogelijk door blokkade van de ATP-gevoelige kaliumkanalen in de bèta-cellen van de pancreas door chinolonen. Dit leidt tot meer vrijgifte van insuline.
- Internist (wetenschappelijke raad SHB): geen klinisch relevante interactie. De beschreven relaties zijn gebaseerd op observationele studies en betreffen correlaties. Als er al een effect is, is het geen klasse effect. Er zou dus sprake kunnen zijn van bias. Een infectie op zich al een achteruitgang van de insuline gevoeligheid kan induceren en een goede en snelle behandeling van de infectie zal daarom de bloed glucose spiegel verbeteren.

PICO

P(atient)	Diabetes mellitus
I(ntervention)	Gebruik chinolon
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	ontregeling diabetes mellitus

PUBMED

Zoekterm:

"Quinolones"[Mesh] AND (diabetes mellitus)
(moxifloxacin OR ciprofloxacin OR norfloxacin OR ofloxacin OR levofloxacin) AND (hyperglycemia OR hypoglycemia)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Gibert AE, Hypoglycemia and levofloxacin: a case report. Clin Infect Dis. 2008 Apr 1;46(7):1126-7.	Score 1 N = 1	Resultaten - Case-report 86 jaar met diabetes mellitus type 2 en renale nierinsufficiëntie (27,1ml/min). - Levofloxacin (500mg/dag) werd gegeven voor respiratoire infectie - Drie dagen na starten levofloxacin werden lagere bloedspiegels gemeten dan gebruikelijk. Gedurende vijf dagen bleef de glucosespiegel laag en werd ondertussen de insuline gestaakt. - Op de vijfde dag werd glucagon (3 doses 1 mg) toegediend. - Op dag zes werd levofloxacin gestaakt en kreeg de patiënt glucose i.v.

		- Vanaf dag 9 normaliseerde de bloedglucosespiegel. Opmerkingen SHB - Vanwege nierfunctiestoornissen had de patiënt aangepaste dosering levofloxacin moeten krijgen.
Micheli L. Severe hypoglycemia associated with levofloxacin in Type 2 diabetic patients receiving polytherapy: two case reports. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012 Apr;50(4):302-6. [Fulltext niet beschikbaar]	Score 1 N = 2	Resultaten - Case 1 betreft een 91 jarige vrouw met diabetes mellitus type 2 en werd behandeld met levofloxacin. Na herhaalde doses levofloxacin daalde de bloedglucosespiegel. Na stoppen van levofloxacin normaliseerde de bloedglucosespiegel - Case 2 betreft een 61 jarige man met diabetes mellitus 2 en behandeld met levofloxacin. 72 uur later verloor patiënt bewustzijn en daalde zijn bloedglucosespiegel naar 38mg/dl. Levofloxacin werd gestopt en glucose infusie werd gestart waarna de bloedglucosespiegel geleidelijk normaliseerde.
Friedrich LV. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. Pharmacotherapy. 2004 Dec;24(12):1807-1812	Score 1 N = 1	Resultaten - Case-report man 79 jaar, bekend met diabetes mellitus type 2 en nierfalen onder andere. Bloedglucosespiegel is onder controle. - De meeste recente bloedglucosespiegel voor opname was 148 mg/dl. - Patiënt was opgenomen vanwege pijn op de borst. - Op dag 32 werd levofloxacin (250mg i.v.) gestart vanwege koorts en verdenking op pneumonie. - 6 uur na toediening van de levofloxacin (i.v. 250 mg) werd een bloedsuikerspiegel van 6 mg/dl gemeten. Patiënt reageerde niet meer. Dextrose werd toegediend gedurende 2 dagen. - Bloedglucosespiegel gedurende deze twee dagen varieerde tussen 40-159mg/dl. - Levofloxacin en andere medicatie werden vervolgens gestaakt vanwege verslechtering van de toestand, en patiënt kwam niet meer bij bewustzijn. - Bij uitblijven van verbetering werd op dag 34 de medische inspanningen gestaakt en overleed de patiënt. Opmerkingen auteurs De levofloxacin dosering is passend bij de nierfunctie van de patiënt.
Garber SM. Hypoglycemia associated with the use of levofloxacin. Am J Health Syst Pharm. 2009 Jun 1;66(11):1014-1019.	Score 1 N = 1	Resultaten - Case-report 58 jaar man bekend met diabetes mellitus, kreeg op dag 1 en dag 4 levofloxacin 750mg po. - Patiënt kreeg op de derde en vierde dag glipizide (10mg) en insuline op basis van de glucosespiegel. - Op de vierde dag werd de patiënt ontslagen uit het ziekenhuis.

		- In de nacht van dag 4 ontwikkelde de patiënt een hypoglykemie (glucosespiegel 20mg/dl) waarvoor ziekenhuisopname nodig was. - Dextrose werd toegediend gedurende 48 uur en glipizide werd gestaakt. Opmerkingen auteurs: - Mogelijk heeft de combinatie van levofloxacin-geïnduceerde insulinevrijgifte en een verminderde reactie van het lichaam op hypoglykemie geleid tot aanhoudende hypoglykemie bij deze patiënt.
Singal SK et al. Recurrent episodes of hypoglycemia induced by moxifloxacin. Indian J Pharmacol. 2013 May-Jun;45(3):301-2.	Score 1 N = 1	Resultaten - Case-report 66 jaar, bekend met diabetes mellitus, gebruikt geen antidiabetica. - Moxifloxacin i.v. 400mg werd gestart bij opname, 24 uur later wordt ook cefepim/tazobactam gegeven. - 16 uur na opname werd een bloedglucosespiegel gemeten van 58mg/dl. De volgende drie dagen traden hypoglykemische episodes op en werd moxifloxacin gestopt. - 24 uur na stoppen van moxifloxacin ontwikkelde de patiënt hyperglykemie en werd insuline gestart.

EMBASE

Zoekterm: 'diabetes mellitus'/mj AND 'quinoline derived antiinfective agent'/mj AND ('hypoglycemia'/mj OR 'hyperglycemia'/mj)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Coblio N.A., et al. Use of a data warehouse to examine the effect of fluoroquinolones on glucose metabolism American Journal of Health-System Pharmacy 2004 61:23 (2545-2548)	Score n = 7552	Resultaten - Data onderzoek binnen een cohort naar het effect van fluorochinolon (ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, ofloxacin, trovafloxacin) op glucosespiegel. - Bij diabetici zijn er meer gevallen van hypoglykemie waargenomen na gebruik van een chinolon dan bij non-diabetici, de aantallen zijn resp. 226 (2,9%) en 153 (0,6%). In beide groepen is hypoglykemie het meest gezien met levofloxacin. - Bij diabetici zijn er meer gevallen van hyperglykemie waargenomen na gebruik van een chinolon dan bij non-diabetici, de aantallen zijn resp. 28,2% versus 4,73% Opmerkingen auteurs - Bevindingen zijn niet consistent met bevindingen uit andere studies. - Een dergelijk analyse kan niet worden gegeneraliseerd.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm PubMed: "Quinolones"[Mesh] AND (diabetes mellitus)

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

Chou HW. et al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(7):971-980	Resultaten - Populatie cohortstudie met diabetespatiënten waarin het risico op dysglykemie door chinolonen is onderzocht. - Als controlegroep bestaat uit diabetespatiënten die een macrolide gebruiken. - de adjusted OR's op hyperglykemie voor levofloxacin, ciprofloxacin en moxifloxacin t.o.v. macrolide zijn 1,75 (95%BI 1,12–2,73), 1,87 (95%BI 1,20–2,93) en 2,48 (95%BI 1,50–4,12). - de adjusted OR's op hypoglykemie voor levofloxacin, ciprofloxacin en moxifloxacin t.o.v. macrolide zijn 1,79 (95%BI 1,33–2,42), 1,46 (95%BI 1,07–2,00) en 2,13 (95%BI 1,44–3,14). Opmerkingen auteurs - Om dysglykemie door infectie uit te sluiten is gekozen om te vergelijken met patiënten die een macrolide gebruiken (controlegroep).
Aspinall SL et al. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? Clinical Infectious Diseases 2009; 49:402–408	Resultaten - Retrospectief cohortstudie waarin het risico op hypo- en hyperglykemie tussen gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin versus azithromycine is onderzocht. - Onder patiënten met diabetes mellitus is het risico op hypoglykemie en hyperglykemie hoger na gebruik van een chinolon t.o.v. azitromycine. - o de OR's op hypoglykemie bij gatifloxacin, levofloxacin en ciprofloxacin zijn resp. 4,3 (95%BI 2,7–6,6), 2,1 (95% BI, 1,4–3,3) en 1,1 (95% BI, 0,6–2,0). - o de OR's op hyperglykemie bij gatifloxacin, levofloxacin en ciprofloxacin zijn resp. 4,5 (95%BI, 3,0–6,9), 1,8 (95%BI, 1,2–2,7) en 1,0 (95%BI, 0,6–1,8). Opmerkingen auteurs - Het risico op glucoseontregeling varieert binnen de groep chinolonen.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Zoekterm PubMed: "Quinolones"[Mesh] AND (diabetes mellitus)

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Gavin JR et al. Moxifloxacin and glucose homeostasis: a pooled-analysis of the evidence from clinical and postmarketing studies. Drug Saf. 2004;27(9):671-686.	Resultaten - Retrospectieve gepoolde analyse van fase 2/3 studies en postmarketing studies. Doel: evaluatie naar het optreden van hyper- en hypoglycemische episodes door moxifloxacin versus andere antibiotica (penicillines, cefalosporine, doxycycline, levofloxacin en trovafloxacin). - Er zijn subanalyses gedaan onder de patiënten met diabetes: moxifloxacin (oraal of iv/oraal) versus gebruik andere antibioticum - o Moxifloxacin oraal: Hyperglykemie is gezien bij 4 patiënten (0,9%) op moxifloxacin versus 8 (2,2%) die een ander antibioticum gebruiken. Hypoglykemie is gezien bij 1 patiënt (0,2%) in de moxifloxacin-groep, en geen in de andere groep. - o Moxifloxacin sequentieel i.v./oraal: Hyperglykemie is gezien bij 3 patiënten (3,5%) op moxifloxacin versus 4 (4,0%) die een ander antibioticum gebruiken.

	Hypoglykemie is gezien bij 3 patiënt (3,5%) in de moxifloxacinegroep, en 1 (1,0%) in de andere groep. - Slechts 1 geval hyperglykemie uit de moxifloxacinegroep is door de onderzoeker beschouwd als geneesmiddelgerelateerd. - In 5 postmarketing studies is geen hypoglykemie en zijn twee hyperglykemische episodes gerapporteerd. Geen hiervan wordt beschouwd als geneesmiddelgerelateerd. Opmerkingen auteurs - Moxifloxacinine beïnvloedt de glucose homeostase niet significant. Het optreden van hypo- of hyperglykemie gedurende behandeling van moxifloxacinine is vergelijkbaar als bij het gebruik van andere antibiotica. Opmerkingen SHB - Studie is gefinancierd door Bayer.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2 – partiele herziening (2018) noot 114	Bij infectieziekten is de insulinebehoefte groter. Wordt daaraan niet tegemoetgekomen, dan ontstaat hyperglykemie, glucosurie en polyurie, waardoor dehydratie dreigt. Zorgvuldige controle en voldoende vochtinname zijn nodig om bij infectieziekten een hyperglykemisch coma te voorkómen. De hoeveelheid insuline kan zo nodig worden aangepast via het 2-4-6-schema [Houweling 2002].

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Avelox (moxifloxacinine), levofloxacinine, ofloxacinine,	Dysglykemie Zoals bij alle fluorochinolonen zijn verstoringen in bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie. (...) kwam dysglykemie vooral voor bij oudere diabetespatiënten die gelijktijdig werden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten) of met insuline. Bij diabetespatiënten wordt zorgvuldige bewaking van bloedglucose aanbevolen (zie rubriek 4.8).
Ciprinol (ciprofloxacine)	Hypoglykemie Zoals met andere chinolonen is hypoglykemie het meest gemeld bij patiënten met diabetes, voornamelijk bij oudere patiënten. Bij alle patiënten met diabetes is zorgvuldige controle van de bloedglucose aanbevolen (zie rubriek 4.8).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	14 november 2019