

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Morales DR. Clin Drug Investig 2019;39:205–13 + correction 2019;39:215.</p> <p>+ 2019 Jun;39(6):591-594. doi: 10.1007/s40261-019-00792-7. addendum</p>	<p>chinolon + oraal corticosteroid</p>	<p>adjusted incidence rate ratio (aIRR (95% CI)) with current fluoroquinolone exposure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.61 (1.25-2.09) any tendon rupture; - 3.14 (2.11-4.65) Achilles tendon rupture that persisted for 60 days; - 19.36 (7.78-48.19) Achilles tendon rupture, with oral corticosteroids; <p>risk increased with cumulative exposure and was greatest when co-prescribed with oral corticosteroids.</p> <p>adjusted rate difference (aRD) per 10,000 patients with fluoroquinolone exposure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.9 for any tendon rupture; - 2.1 for Achilles tendon rupture; <p>in people aged ≥ 60 years prescribed concomitant oral corticosteroid therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19.6 for any tendon rupture - 6.6 for Achilles tendon rupture <p>No association was seen with co-amoxiclav or statin exposure, or with biceps or other tendon ruptures.</p> <p>Methods: population-based nested case–control study in the UK Health Improvement Network primary care database, measuring the association between fluoroquinolone exposure and tendon rupture. Adults with tendon rupture were matched on age, sex, general practice and calendar time to 4 controls selected from a cohort prescribed systemic fluoroquinolone or co-amoxiclav antibiotics. The relative and absolute risk of tendon rupture with fluoroquinolone exposure was calculated. Cases 4836, controls 18,356.</p> <p>Conclusions: risk of tendon rupture with fluoroquinolones depends on timing, cumulative dose and concomitant exposure to oral corticosteroids. Absolute risk significantly varied by age and concomitant corticosteroid exposure, affecting elderly patients the greatest.</p>	<p>2D</p>
<p>Persson R. Br J Clin Pharmacol 2019;85:949-59. doi: 10.1111/bcp.13879.</p>	<p>chinolon + corticosteroid</p>	<p>cohort analysis - excess risk due to current fluoroquinolone use (95% CI) per 10 000 person-years (PY):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.73 any tendon rupture - 2.91 Achilles tendon rupture <p>concomitant corticosteroid use vs corticosteroids alone: 21.2.</p> <p>case-control - OR (95% CI) current fluoroquinolone users vs unexposed patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.60 any tendon rupture - 2.71 Achilles tendon - 1.51 bicep tendon <p>risk of any tendon rupture was higher among women (OR 2.27), patients aged 60+ (OR 2.42), and concomitant corticosteroid use (OR 6.64).</p>	<p>2D</p>

		<p>Methods: cohort and nested case–control studies among fluoroquinolone users in the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink Gold; 3957 cases of tendon rupture among 740 926 patients with a fluoroquinolone prescription.</p> <p>What this study adds</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excess risk of tendon rupture due to fluoroquinolones is low: 4 excess cases per 10 000 person-years (PY) for any tendon; 3 excess cases per 10 000 PY for Achilles tendon. • Risk is higher with concomitant corticosteroids: 21 excess cases per 10 000 PY. • Risk is higher among females, people age 60+ and chronic fluoroquinolone users. 	
van der Linden PD. Arch Intern Med 2003;163:1801-7.	chinolon + oraal corticosteroid	<p>Odds Ratio (OR, 95% CI) achillespeesruptuur bij huidig gebruik chinolon, leeftijd ≥60 jaar (tabel 6 uit artikel):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.3 (1.8-15.2) zonder oraal cortico; - 17.5 (5.0-60.9) met gelijktijdig cortico; - 18.4 (1.4-240.2) bij recent gebruik cortico. <p>Methode: 1367 cases achillespeesruptuur, 50000 controles; population-based case-control studie in de General Practice Research Database (UK), periode 1988-98.</p> <p>OR achillespeesruptuur chinolon algemeen: 4.3 (2.4-7.8) huidig gebruik chinolon 2.4 (1.5-3.7) bij recent gebruik chinolon 1.4 (0.9-2.1) bij gebruik chinolon in verleden bij leeftijd hoger dan 60 jaar neemt de OR toe.</p>	2D
Kawtharani F. J Foot Ankle Surg 2016;55:276-8.	ciprofloxacine + prednison	<p>bilaterale achillespeesruptuur, 4 dagen na start ciprofloxacine 500 mg 2dd (en ampicilline/sulbactam) bij man (70) die 14 dagen eerder in zkh prednison 40 mg/dag + 4 cycli rituximab kreeg vanwege nierziekte.</p>	1D
Kok LM. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156:A4192.	levofloxacine + methylprednisolon	<p>bilaterale achillespeesruptuur bij vrouw (65) die behandeld was met levofloxacine 500 mg/dag gedurende 2 weken plus 12 dagen methylprednisolon in een afbouwschema van 16-8 mg/dag vanwege bilaterale pneumonie; een dag na de start medicatie progressieve pijnklachten aan beide enkels; 2 weken na ontstaan klachten naar de Eerste Hulp (beide middelen waren al gestaakt).</p> <p>Auteurs: oorzakelijk verband 'waarschijnlijk' volgens de Naranjo-schaal. Glucocorticoiden hebben invloed op tendinopathie doordat ze celproliferatie en collageenproductie remmen. Glucocorticoiden geven tevens een metabole respons op acute stress door energie vrij te maken uit weefsels waarin het is opgeslagen, zoals spier en vet, wat uiteindelijk kan leiden tot osteoporose en huidatrofie. De hypothese is dat glucocortico's een vergelijkbaar degeneratief proces veroorzaken in pezen. Gelijktijdig gebruik van fluoroquinolonen en glucocorticoiden geeft dus via verschillende mechanismen schade aan pezen. Waarom deze negatieve effecten elkaar versterken is nog niet duidelijk.</p>	1D
de Vrind JAW – reactie op Kok 2012		<p>Reactie: chinolonen zijn reserve-antibiotica en de huisarts zal een chinolon bewust voorschrijven wanneer er een indicatie bestaat. Gelijktijdig gebruik van een chinolon bij een eerste voorschrift van een corticosteroïd – of omgekeerd - is geen aanleiding om de behandeling te wijzigen of uit te stellen. Het is wél essentieel om bij elk voorschrift</p>	

		van een chinolon de patiënt te informeren over (achilles)peesklachten als mogelijke bijwerking – en het advies om bij peesklachten zo snel mogelijk contact op te nemen met arts en/of apotheker. Dit advies kan een eventuele ruptuur voorkomen.	
Parmar C. Foot Ankle Int 2007;28:1287-9.	levofloxacin + cortico	4 cases achillespeesruptuur bij COPD patienten. #1: bilaterale achillespeesruptuur tussen 1-14 dagen na start levofloxacin en steroid. #2: bilaterale achillespeesruptuur, 4 dagen na start combinatie. #3: rechtszijdig achillespeesruptuur, 3-5 dagen na start levofloxacin (ged. 5 dagen) en prednisolon. #4: bilaterale achillespeesruptuur na een valpartij bij vrouw die in zkh levofloxacin 5 dagen en prednisolon 10 dagen kreeg. Auteurs: this series of 7 Achilles tendon ruptures in 4 patients suggests an association between combination therapy of levofloxacin and steroids and Achilles tendon rupture particularly because of the close relationship between the beginning of antibiotic therapy and the development of symptoms. Tendon rupture occurred an average of 6.2 days after the beginning of the levofloxacin therapy. In addition, none of the patients had a history of tendinitis.	1D

Overig	Stof	Effect
Alves C. Eur J Clin Pharmacol 2019;75:1431-43.	chinolon + corticosteroid	OR treatment with fluoroquinolones: - 2.52 Achilles tendon rupture (ATR) / 3.95 Achilles tendinitis (AT) / 1.98 any tendon disorder (ATD). The initial risk estimates remained statistically significant among patients aged ≥ 60 years old. The influence of concomitant use of corticosteroids was also evaluated in some pharmacoepidemiological studies. According to the sensitivity analysis, it was observed an increase in risk sizes between 4.68-fold (ATD) and 14.72-fold (ATR) among patients simultaneously using fluoroquinolones and corticosteroids, compared with the initial estimates. Methods: a literature search was conducted to identify observational studies which reported results on the risk of Achilles tendon rupture, Achilles tendinitis or risk of any tendon disorders. A meta-analysis was performed by pooling odds ratios (ORs, with their 95% CIs). Conclusions: these results confirm the risk of tendon injuries associated with fluoroquinolones. Older age and concomitant use of corticosteroids seem to be additional risk factors for tendinopathy.
DHPC Fluorochinolonen - CBG meb 29-3-2019 & CBG meb 9-6-2023 & PRAC News 12/05/2023: Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects.	chinolon + corticosteroid	aanpassing in spc's van fluorochinolonen: vermijd combinatie met corticosteroïden; het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij gelijktijdige behandeling met corticosteroïden (en bij ouderen, nierfunctiestoornis, transplantatie van solide organen). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt bij tekenen van tendinopathie. 12-5-23: EMA's safety committee, PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), is reminding healthcare professionals that "Since the use of a corticosteroid with a fluoroquinolone also increases this risk, combined use of these medicines should be avoided."
spc Ciproxin	ciprofloxacin	bijwerking zeer zelden < 1/10.000: tendinitis, peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees)
spc Prednisolon Sandoz	prednisolon	niet genoemd: chinolon, tendinitis, pees, ruptuur; wel genoemd: spierzwakte en spieratrofie (steroïd-myopathie) bij categorie Afwijkingen aan het bewegingsapparaat.

spc Florinef	fludrocortison	niet genoemd: chinolon, tendinitis, pees, ruptuur; wel genoemd: spieratrofie, spierzwakte bij categorie Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen.
Vaucher N. Presse Med 2006;35:1271-2. [Article in French].	ofloxacine + prednisolon	bilaterate achillespeesruptuur prednisolon 80 mg ged. 7 dagen (maar pat. nam 9 dagen??) en ofloxacine oordruppels 1.5 mg (??) 2dd ged. 8 dagen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-23: nogmaals naar beoordeling gekeken nav opmerking uit de praktijk. De beoordeling & Advies blijft ongewijzigd. Met uitsluiten '1-malig cortico' vang je waarschijnlijk weinig signalen weg. Ziekenhuisapo's uit werkgroep doen niets met signaal op longafdeling, wel bij andere afdelingen (bv bij hematologie langdurige profylaxe), of "doet er niets mee bij klinische patient, is wel eens met besluit", of vindt het "wel goed om signaal te krijgen, aantal signalen valt mee". De openbaar apo's vinden dat het signaal meerwaarde heeft, we adviseren patient + overleg arts, eens met besluit.

Werkgroep Interacties & MFB's 13-10-22: ernstscore D voor ruptuur.

Advies: combinatie zal niet altijd te voorkomen zijn (zal oa worden gegeven bij COPD+pneumonie, Transplantatie+infectie of dexta als anti-emeticum bij hematologische oncologie+antibiotica). Bij combinatie patiënt waarschuwen voor peesklachten, maar niets vermelden over vermijden 'zware inspanning' want dat geeft alleen maar verwarring; bij de casus was geen sprake van zware inspanning.

Risicofactor 'transplantatie solide orgaan' weglaten, ook al staat deze in de DHPC. Onduidelijk is waar dit op gebaseerd is, confounding (veel van deze mensen zullen ook corticosteroiden gebruiken). Tenzij dit structureel uit multivariate analyses komt of anderszins goed te onderbouwen is, maar dat lijkt niet het geval.

Vooralsnog geen onderscheid in dosis/stootkuur/onderhoud cortico maken. Een afkappunt moet een bepaalde 'hardheid' (zoals een richtlijn) en daarmee draagvlak hebben. Voor de relatie dosis/duur cortico en peesruptuur is dit niet gevonden. Bij de casus trad de ruptuur al binnen enkele dagen op.

Fludrocortison niet koppelen, heeft nauwelijks glucocorticoïde effecten. Bovendien wordt het merendeels gebruikt bij suppletie van endogene tekorten (ie Addison disease) waarbij middels suppletie (in tegenstelling tot prednison) fysiologische spiegels worden nagestreefd.

Stockley: niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	13 oktober 2022